

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD



Vliv analgetik na vývoj plodu
Analgesic effects on the fetus development

(diplomová práce)

Vedoucí diplomové práce:

Doc. PharmDr. Petr Nachtigal, Ph.D.

HRADEC KRÁLOVÉ, 2014

Michaela Velecká

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci jsou řádně citovány. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové

Poděkování

„Touto cestou bych ráda poděkovala Doc. PharmDr. Petru Nachtigalovi, Ph.D. za vstřícnost, ochotu, odborná doporučení a rady při psaní mé diplomové práce, dále všem ochotným i méně ochotným pracovnícím vědecké knihovny Liberec a vědecké knihovny Hradec Králové, Mudr. Monice Léblkové za poskytnutí odborných konzultací a v neposlední řadě i mé rodině a přátelům za jejich neuvěřitelnou trpělivost.“

Abstrakt

Michaela Velecká

Vliv analgetik na vývoj plodu

Diplomová práce

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Cíl: Předkládaná práce se věnuje problematice užívání léků při zánětlivých onemocněních, hypertermii a bolestech různého charakteru v průběhu gravidity a jejich vlivu na vývoj plodu. Cílem této práce bylo vytvořit soubor odborných poznatků a aktuálních znalostí v uvedené oblasti a poskytnout tak čtenáři ucelený přehled o používání analgetik-antipyretik, nesteroidních a opioidních analgetik, indikacích, ke kterým jsou určeny a o jejich příčinné souvislosti s poruchami vznikajícími v embryofetálním období života.

Hlavní poznatky: V průběhu těhotenství užívá léky proti bolesti až 50 % žen v Evropě i USA. Většina analgetik může negativně působit na vývoj plodu. Metodikou práce je především studium odborné literatury a analýza domácích i zahraničních zdrojů, které sledují hlášení o podezření na nežádoucí účinky analgetik užívaných v těhotenství a hodnotí výsledky studií, které tato podezření zkoumají. Ve většině případů jsou výsledky těchto studií rozporuplné a závěry neprůkazné. Na jejich základě tak nelze s určitostí stanovit míru rizika konkrétního analgetika. Data z klinických studií nejsou k dispozici a potenciální riziko užívání analgetik v těhotenství se v mnohých případech dá pouze předpokládat.

Závěr: Gravidní ženy jsou rizikovou skupinou a při výběru analgetika je nutné brát v úvahu možné důsledky jeho užití nejen pro matku, ale i pro plod. Škodlivé působení léčiva zasahující do vývinu plodu se může projevit v každé fázi těhotenství. Vzhledem k výrazným změnám farmakokinetiky v organismu těhotné ženy je důležité při posuzování vhodnosti indikace brát v úvahu délku terapie ve vztahu ke stupni těhotenství, charakter analgetika a jeho prostup placentou a výši terapeutické dávky. K tomu, aby byla přijata náležitá opatření při užívání analgetik během těhotenství, je v současné době zapotřebí dalšího výzkumu a pozorování jejich negativních účinků na vývoj plodu.

Abstract

Michaela Velecká

Analgesic effects on the fetus development

Diploma thesis

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Background: The thesis deals with the problems of drug use in cases of inflammatory diseases, hyperthermia and pains of different kind during the pregnancy and the effects of analgesics on fetal development. The aim of this study was to develop a set of expertise and current knowledge in this area and provide the reader with a comprehensive overview of the using of analgesics-antipyretics, non-steroidal analgesics and opioid analgesics, indications for which they are designed, and the causal connection with the disturbances arising in embryo-fetal period of life.

Main findings: During pregnancy use pain medication about 50 % of pregnant women in Europe and the USA. Most analgesics may have negative effects on fetal development. Methodology of thesis is based on the study and analysis of the current literature and foreign sources that monitor the reporting of suspected adverse effects of analgesics used during pregnancy and evaluate the results of studies that investigate these reports. In most cases, the results of these studies are controversial and conclusions inconclusive, on the basis of these studies cannot determine with certainty the level of risk of a particular analgesic. Data from clinical studies are not available and the potential risk of the use of analgesics during pregnancy in many cases can only presuppose.

Conclusion: Pregnant women are at risk group and the selection of analgesic drug is necessary to take into account the possible consequences of using not only for the mother but also the fetus. The harmful effect of drugs affecting the evolution of the fetus can occur at any phase of pregnancy. Due to significant changes in pharmacokinetic parameters in pregnant women is important in assessing the suitability of taking into account the length of therapy in relation to the phase of pregnancy, the character of analgesics, placental transfer and the amount of the therapeutic dose. Currently further research and observation is clearly needed to corroborate negative effects to fetus development, so that preventive measures of use analgesics during pregnancy can be taken.

Použité zkratky

ALSPAC	- Avon Longitudinal Study of Parents and Children
ASA	- acetylsalicylic acid (kyselina acetylsalicylová)
CNS	- centrální nervová soustava
COX	- cyklooxygenáza
CYP	- cytochrom P
DA	- ductus arteriosus (Botallova dučej)
FDA	- Food and Drug Administration
GST	- glutathion transferáza
hCG	- human chorionic gonadotropin (lidský choriový gonadotropin)
hCS	- human chorionic somatotropin (choriový somatotropin)
HEB	- hematoencefalická bariéra
LP	- léčivý přípravek
NSA	- nesteroidní antiflogistika
PCT	- paracetamol
PGE	- prostaglandin E
P-gp	- P-glycoprotein
SPC	- Summary of Product Characteristics (souhrn údajů o přípravku)
Vd	- distribuční objem

Obsah

Úvod	8
Zadání - cíl práce	9
1. TĚHOTENSTVÍ	10
1.1 Oplození a rýhování vajíčka	10
1.2 Vývoj embrya a fétu	12
1.3 Plodové obaly, amniová tekutina a pupečník	14
2. FETOPLACENTÁRNÍ JEDNOTKA	18
2.1 Plod	18
2.2 Placenta	20
2.2.1 Funkce placenty	22
3. FARMAKOKINETIKA V TĚHOTENSTVÍ	25
3.1 Změny farmakokinetiky v graviditě způsobené fyziologickými změnami matky	26
3.2 Vliv fetoplacentární jednotky na farmakokinetiku léčiv	30
3.3 Přestup látek přes placentu	31
3.4 Fetální distribuce farmak	34
4. ANALGETIKA V TĚHOTENSTVÍ	36
4.1 Bolesti provázející těhotenství	37
4.1.1 Nejčastější bolesti během těhotenství	38
4.2 Farmakoterapie bolesti v těhotenství	41
4.2.1 Výběr bezpečného léčiva	41
4.2.2 Analgetika-antipyretika	44
4.2.3 Nesteroidní antiflogistika (NSA)	47
4.2.4 Opioidní analgetika	53
5. VLIV ANALGETIK NA PLOD	58
5.1 Předčasný uzávěr ductus arteriosus	59
5.2 Kryptorchismus a následná neplodnost	61
5.3 Schizofrenie	63
5.4 Leukémie	64
5.5 Astma	65
5.6 Spina bifida	67
6. Závěr	70
7. Seznam tabulek	71
8. Seznam obrázků	71
9. Použitá literatura	72

Úvod

Tato práce vznikla na základě skutečnosti, že jednou z nejužívanějších skupin léčiv v těhotenství jsou léky proti bolesti. Současné průzkumy ukazují, že až polovina gravidních žen užívá nějaký typ analgetika. Problém může nastat v případech, kdy žena užívání těchto léčiv nekonzultuje se svým lékařem či lékárníkem a nevědomě tak může negativně zasáhnout do vývoje plodu. Většina těhotných žen nepovažuje analgetika, zvláště ty volně prodejné, za nebezpečná a o jejich účincích na plod není dostatečně informovaná.

Je však nutné uvědomit si, že zdravý vývin jedince je již od jeho samého počátku vystaven působení nejrůznějších vnějších i vnitřních negativních vlivů, které mohou naprosto zásadním způsobem ohrozit nejen jeho vývoj, ale i pozdější život. Mezi tyto vlivy patří nesporně i různé typy analgetik.

K lepšímu pochopení vzájemného působení léků na matku i na plod je první část věnována fyziologii těhotenství, embryofetálnímu vývoji a farmakokinetice. Některé změny, které provázejí organismus ženy během těhotenství, zasahují do farmakokinetických procesů v takovém rozsahu, že klinicky významně ovlivňují jak očekávaný, tak i nežádoucí účinek použitého analgetika. V další části jsou podrobněji probraná jednotlivá analgetika, jejich zařazení, mechanismy účinků a dostupné informace o jejich indikacích a případných nežádoucích účincích. Závěr práce je věnován v současné době často diskutovatelným negativním vlivům, u kterých se předpokládá souvislost s užíváním analgetik v prekoncepčním nebo gestačním období.

Zadání - cíl práce

Cílem předkládané práce je vytvořit ucelený přehled v podobě rešerše se zaměřením na užívání analgetik v těhotenství a sumarizovat dostupné informace týkající se účinků těchto léčiv na zdravý vývoj plodu s pomocí domácí odborné literatury i zahraničních zdrojů v rozsahu posledních deseti let. Tento soubor analytických poznatků a znalostí v uvedené oblasti by měl čtenáři poskytnout přehled o jednotlivých přípravcích užívaných během těhotenství a jejich, v současné době často diskutovaných, rizicích použití pro plod.

1. TĚHOTENSTVÍ

Těhotenství je významný a nesmírně složitý proces začínající oplozením vajíčka a zakončen porodem nového jedince. Toto období trvá v průměru 40 týdnů (280 dní od prvního dne poslední menstruace) a vyvolává v organismu ženy změny fyziologické, metabolické, hormonální a anatomické, nutné pro zdárný vývoj plodu nebo dané vývojem plodu. (1)

Tyto změny představují velkou zátěž, jelikož se s rostoucím plodem zvyšuje i celková hmotnost těla. Dochází ke zvětšování dělohy a přibývání plodové vody, což způsobuje zatížení téměř všech orgánových systémů - pohybového systému, oběhového systému, močového systému a prakticky všech orgánů. Lze zaznamenat i zvýšené prokrvení a citlivost prsů, objevuje se nevolnost a bolesti různého typu. Přesto je těhotenství fyziologický děj a proto u zdravé ženy probíhá bez vážnějšího narušení činnosti jejího organismu. (2, 3)

Těhotenstvím způsobené změny jsou obvykle reverzibilní a za několik měsíců po porodu se vracejí k původnímu stavu před těhotenstvím.

1.1 *Oplození a rýhování vajíčka*

Vývoj jedince začíná oplozením, tedy spojením zralé ženské a mužské pohlavní buňky (vajíčka a spermie). Tímto spojením vzniká oplozené vajíčko, které je unášeno vejcovodem do dělohy a během této cesty se intenzivně dělí, rýhuje. Zhruba po třech dnech se vajíčko ve fázi moruly dostane do dělohy, kde dochází k jeho implantaci do děložní stěny (Obr. 1). (4)

Oplození vajíčka

K oplození vajíčka dochází zpravidla ve střední části vejcovodu, někdy také na povrchu vaječníku. Milióny spermií, které během pohlavního styku dosáhli dělohy, pokračují vzhůru vejcovodem, kde se setkávají s vajíčkem uvolněným z vaječníku. Spermie se shluknou kolem vajíčka a narušují jeho vnější membránu, dokud jedna z nich nepronikne dovnitř. Stane-li se tak spermie ztrácí ocásek a hlavička se spojí s jádrem vajíčka. Splynutím těchto haploidních buněk vzniká zygota, diploidní buňka obsahující již veškerou genetickou informaci budoucího jedince. (4, 5)

Rýhování vajíčka

Oplozené vajíčko (zygota) se začne ihned mitoticky dělit a zároveň putuje vejcovodem směrem do dělohy. Opakovaným mitotickým dělením vznikají z jednobuněčné zygoty nové buňky, tzv. blastomery. Na povrchu vajíčka se mezi blastomery vytvoří charakteristické rýhy, proto se také toto dělení nazývá rýhování vajíčka.

Ke konci rýhování, probíhajícího vždy v rovinách na sebe kolmých, vzniká mnohobuněčný útvar podobný malině - morula. V této podobě se dostává vajíčko do endometria (děloha), přičemž celý postup vejcovodem trvá 5-6 dní od oplození. (6)

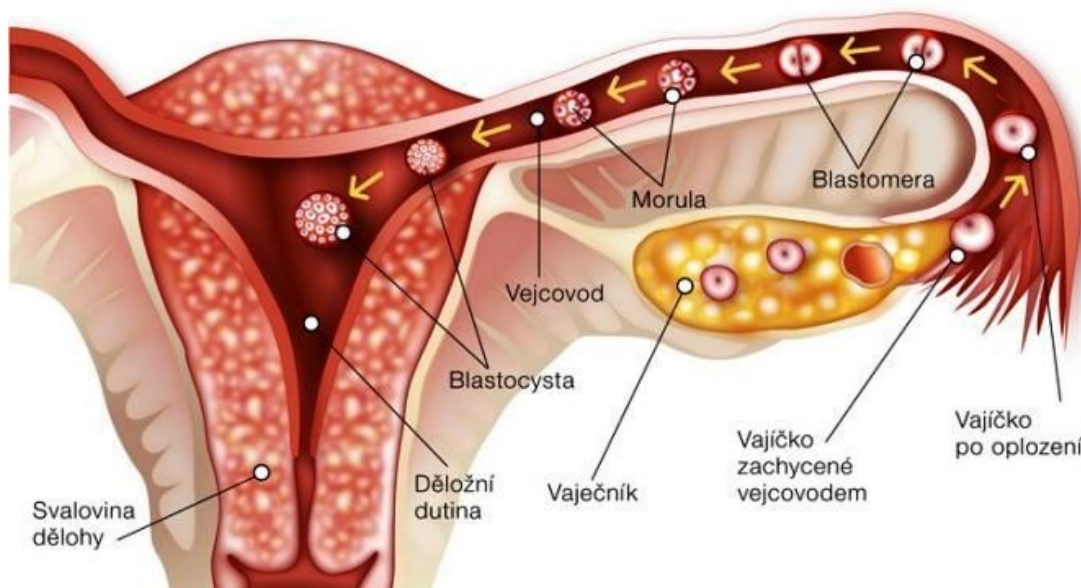
Morula se v konečném stádiu rýhování mění v blastocystu, dutý kulovitý útvar vyplněný tekutinou. Blastocysta se asi týden po oplození zanořuje do překrvené děložní sliznice, tím dochází k nidaci (uhníždění) oplozeného vajíčka. (7) Již po nidaci vajíčka na sebe zárodek a matka začínají vzájemně působit.

Během druhého týdne těhotenství se buňky blastocysty plně diferencují. Vnitřní skupina buněk blastocysty, tzv. embryoblast, je základem vlastního zárodku a vnitřního zárodečného obalu. Embryoblast se postupně zvětšuje a uzavírá kolem zárodku dutinu vyplněnou tekutinou (plodová voda). Zárodek je díky plodové vodě chráněn před otřesy. (3, 6)

Zevní buňky po obvodu blastocysty vytvářejí tzv. trofoblast, který je základem vnějšího zárodečného obalu a placenty. Trofoblast se svými buňkami setkává s děložní sliznicí a začne se intenzivně dělit, což je počátek vzniku placenty. (4, 7)

Již v tomto stádiu vývoje lze díky přítomnosti tzv. těhotenského hormonu hCG (lidský choriový gonadotropin), který se po nidaci začíná tvořit prokázat těhotenství. Na principu přítomnosti tohoto hormonu v moči nebo krvi matky je založena většina těhotenských testů. (3)

Obrázek 1 Transport vyvíjejícího se embrya vejcovody do dělohy



Zdroj: (8)

1.2 Vývoj embrya a fétu

Vajíčko se rýhováním postupně mění v zárodek (embryo), který v osmém týdnu těhotenství nabývá zřetelněji lidského tvaru a vyvíjí se v plod, u kterého jsou patrné hrubé rysy obličeje, zřetelné horní a dolní končetiny a rozlišitelné pohlavní orgány.

Vývoj embrya

Ve třetím týdnu těhotenství se uvnitř blastocysty začínají objevovat vrstvy buněk - blastocysta se tak mění na gastrulu, dvojvrstvý zárodek. Poté se vrstvy gastruly postupně přeměňují a vznikají tak tzv. zárodečné listy - vnitřní entoderm a vnější ektoderm. (6)

Pátý týden již můžeme na ultrazvuku pozorovat tzv. gestační váček, ve kterém se embryo (zárodek) vyvíjí. (9) Při gestačním váčku vzniká placentární část, která zajišťuje výživu zárodku. V této fázi vzniká i třetí zárodečný list - mezoderm. V tomto stádiu nemá embryo ještě lidský tvar, přesto již může žena cítit první známky těhotenství, jakými jsou napětí prsů a ranní nevolnost. (10)

V průběhu třetího až dvanáctého týdne těhotenství prochází embryo stádiem organogeneze. Buňky zárodečných listů se diferencují a dávají postupně vzniknout základům budoucích orgánů a tkání nového organismu. (3)

Ektoderm (vnější obal) dává vzniknout nervovému systému, smyslovým buňkám (oči, uši) a kůži. Z entodermu (vnitřní obal) se tvoří orgány trávicí trubice, žlučník a žlučové cesty, játra, slinivka břišní, štítná žláza a plíce. Základem cév, kostí, svalů, ledvin a částečně pohlavních orgánů je střední zárodečný list - mezoderm. (11)

Jako vývojové stádium embrya označujeme období do osmého týdne vývoje. Během tohoto období se vyvinou základy všech orgánů. V osmém týdnu těhotenství nabývá zárodek zřetelněji lidského tvaru. (7)

Od dvanáctého týdne nastupuje období fetálního růstu a embryo se mění na fétus (plod).

Vývoj fétu

S embryonálním obdobím je ukončena i organogeneze a zevní podoba plodu. V následujícím období bude s růstem plodu ukončen i vývoj stávajících struktur nového organismu - fetální vývoj.

Ve dvanáctém týdnu má již fétus vyvinuty v jednoduché formě všechny důležité orgány. Nyní je fétus uzavřený ve třech plodových obalech - decidua, amnion, chorion, kterým se budeme podrobněji věnovat v další části kapitoly - a obklopen plodovou vodou, umožňující jeho pohyblivost a zároveň ochranu před vnímáním prudkých pohybů. Na horních i dolních končetinách plodu jsou patrné nehty. (3, 6)

Fétus zaujímá v děloze co nejvýhodnější polohu, tak, že bradička je přitažena k hrudníku a končetiny k bříšku, tím plod zaujímá co nejmenší prostor. (5)

Už ve dvacátém týdnu začíná žena cítit pohyby plodu. Toto období je nejcitlivější na působení různých škodlivin, léčiv a infekcí, které mohou ovlivnit jeho vývoj. (12)

Narodí-li se plod po 28. týdnu, může již přežít. Pohyby plodu jsou v tomto období zcela zřetelné a plod otevírá oči. V průběhu fetálního vývoje se děloha přizpůsobuje vlastním růstem v závislosti na růstu plodu.

Těhotenství se završuje ve 40. týdnu, kdy začíná sestup plodu. Tyto mechanické změny spolu s hormonálními jsou hlavní příčinou vyvolání porodu. (10)

1.3 Plodové obaly, amniová tekutina a pupečník

Fétus pokrývají plodové obaly. Uvnitř těchto obalů se v plodové vodě vyvíjí plod spojený pupečníkem s placentou. (Obr. 2)

Plodové obaly

Plodové obaly, jinak též plodové blány, obklopují jako dvouvrstevná membrána vyvíjející se plod v děloze. Nejenže vytvářejí protizánětlivou bariéru plodu, ale jsou také metabolicky a dokonce i endokrinně aktivní (např. v amniu vzniká prolaktin, v choriu hCG). (1, 13)

Rozlišují se tři plodové obaly:

Decidua - vznik deciduy lze popsat jako přeměnu endometria na těhotenskou sliznici, která vytváří zevní obal plodového vejce. Tato přestavba umožňující nidaci blastocysty je vyvolána působením prostaglandinu E a pravděpodobně i histaminu. (11, 13)

Svou vnitřní stranou srůstá decidua s chorionem a dává základ pro vznik placenty, jejíž úlohou je zabezpečit výživu plodu. Největšího rozvoje dosahuje decidua ve 12. týdnu těhotenství. V tomto období je obal silný 10 mm, ale poté se tlakem rostoucího plodu ztenčuje. Na konci těhotenství je tento obal silný asi jen 1 mm. (3)

Další dva plodové obaly amnion a chorion se tvoří velmi časně, ještě v průběhu diferenciací blastocysty.

Amnion - je vnitřní obal plodového vejce vznikající z embryoblastu. Má vzhled průsvitné, bezcévné blány, složené z velmi řídkého vaziva vzniklého transformací mezodermy. Vnitřní plocha amnionu je kryta jednou vrstvou buněk ektodermálního původu (amniový epitel), který překrývá plodovou část placenty a přechází na pupečník. Amniový epitel secernuje amniální tekutinu, která z velké části vytváří plodovou vodu, ovšem do jaké míry se amnion podílí na tvorbě plodové vody, není bezpečně známo. Hladký povrch amnia tak umožňuje snadný pohyb plodu. (7, 14)

Zvětšováním amniové dutiny při dalším růstu embrya a přibýváním plodové vody se amnion mohutně rozpíná a přiléhá čím dál více k vnějšímu plodovému obalu - chorionu. Vzniká tak dvojité vrstvy plodových blan, obklopující dutinu plodového vejce. Plodové blány jsou od sebe odděleny intermediární vrstvou, ta umožňuje jejich posun proti sobě. (6, 11)

Chorion - někdy též „klkatá blána“ se vytváří na blastocystě jako pevný zevní obal vznikající z diferencovaného trofoblastu. Podobně jako amnion tvoří blánu z velmi řídkého vaziva mezodermálního původu, která v místech mimo oblast placenty splývá s amniálním obalem. Vnější povrch chorionu je tvořen četnými klky, kterými vrůstá do děložní sliznice matky a vytváří placentu, která je spojena pupečnickem se zárodkem a jako tzv. paraplacenta se aktivně účastní maternofetální látkové výměny zajišťující jeho výživu. (3, 14)

Amniová tekutina

Vlivem růstu embrya se zvětšuje i amniová dutina, kterou vyplňuje tekutina secernována z plodového obalu amnia (amniová tekutina). Tato tekutina, též nazývána plodová voda, zabezpečuje během těhotenství ideální podmínky pro růst a vývoj embrya a plodu.

V plodové vodě je plod prakticky ve stavu beztlíže, umožňuje mu tak jeho aktivní a pasivní pohyby, takže spotřebovává méně energie pro fyziologické funkce. Zároveň představuje ochranné prostředí, chrání plod před nárazy a otřesy, ale i matku před bolestivými pohyby plodu. Udržuje stálou teplotu, zabraňuje srůstům amnia s povrchem plodu a chrání placentu před tlakem, čímž usnadňuje placentární cirkulaci. V neposlední řadě napomáhá růstu dělohy tím, že graduálně radiálně roztlačuje děložní svalovinu. (11, 15)

Velmi významná je i účast plodové vody na látkové výměně mezi matkou a plodem. Jako součást vnitřního prostředí plodu se aktivně podílí na metabolismu plodu a zajišťuje tak transport řady metabolicky významných látek. (11) Plodová voda je zpočátku jen transsudátem krevní plazmy, který vzniká sekrecí epitelu amnia a před 20. týdnem těhotenství tvoří hlavní podíl matka. (1) Od 20. týdne plod do amniové tekutiny močí a plodovou vodu opět polyká. Podílí se tak na tvorbě i rychlosti obměny plodové vody a tím i koloběhu látek, podílejících se na metabolické rovnováze plodu nebo její poruše. Plodová voda se tak neustále tvoří, resorbuje a obměňuje a v průběhu těhotenství se její objem stále zvyšuje. Maxima dosáhne v 38. týdnu těhotenství - až 1 litr. Ke konci 40. týdne její objem opět klesne, což může být impulzem k začátku porodu. (11, 15)

Plodová voda je čirá nebo lehce mléčně zakalená, slabě alkalická a mikrobiálně sterilní tekutina. Z hlediska chemického složení obsahuje především vodu, soli ve formě iontů (s převahou natria a chloridů), bílkoviny (především albuminy), aminokyseliny, močovinu, kreatinin, glukózu, enzymy a hormony (estrogeny, progesteron, prostaglandiny). V plodové vodě nalezneme i deskvamované buňky epidermis plodu. (7, 15)

Složení plodové vody lze využít při biochemické, cytologické a genetické diagnostice. Vyšetření plodové vody nám poskytne informace o stavu plodu, stupni jeho zralosti, životaschopnosti či jeho ohrožení. Zásadní roli má v prenatální diagnostice vývojových vad a vrozených vad metabolismu. (7)

Pupečník

Funikulus umbilicalis neboli pupečník vytváří cestu fyziologické výměny a krevní cirkulace mezi placentou a plodem. Vzniká ze zárodečného stvolu, což je provazcovitý útvar patrný mezi zárodkem a vnitřní plochou trofoblastu (později chorionu) již od 2. týdne vývoje. Ke spojení mezi kapilárami v klcích chorionu a v zárodečném stvolu dochází již ve 4. týdnu těhotenství. Cirkulaci krve mezi placentou a vyvíjejícím se zárodkem zajišťuje srdce zárodku, později plodu. Nejdéle do 3. měsíce těhotenství se zárodečný stvol postupně zužuje a diferencuje - vzniká pupečník. (3, 16)

Zpočátku je pupečník krátký, souběžně se vzrůstem zárodku se prodlužuje a postupně šroubovitě stáčí. Spirální stavba pupečníku je ochranou proti přerušení průtoku krve při ohnutí pupečníku, ke kterému dochází při pohybech plodu. Na konci těhotenství nabude délky asi 50 cm a v průměru měří 2 cm. Upíná se většinou v centrální části placenty a na přední stěně břicha plodu. (3, 11)

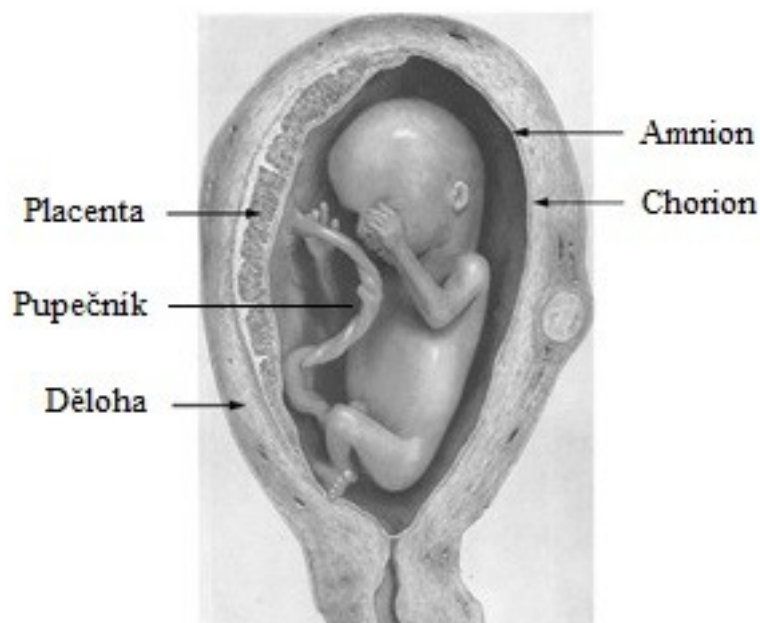
Na povrchu pupečníku je tenký amniový epitel a mezoderm uvnitř pupečníku se postupně přemění v rosolovité vazivo (tzv. Whartonův rosol). (16)

Pupečníkem procházejí, uloženy do Whartonova rosolu, tři cévy: tenkostěnná pupeční žíla (vena umbilicalis), kterou obepíná dvojité spirála dvou pupečnickových tepen se silnou svalovou vrstvou (arteriae umbilicalis). Vena umbilicalis vede okysličenou krev k plodu a arteriae umbilicalis odvádějí odkysličenou krev od plodu k matce, přičemž krevní oběh matky a plodu nejsou přímo propojeny. (1, 11)

Plod sám až do porodu nedýchá, proto přestup kyslíku, živin, minerálních látek a vody z těla matky do krve plodu probíhá prostřednictvím tkáňového moku a plodové vody. Opačným směrem odcházejí z těla plodu produkty metabolismu, jako je oxid uhličitý a močovina. (1, 3)

Není vzácností, že je pupečník otočen kolem některé části plodu, nejčastěji kolem krku, což se vyskytuje asi u třetiny novorozenců. Přesto může pupečník jen výjimečně způsobit hypoxii, případně smrt plodu. (1)

Obrázek 2 Plod v děloze



Zdroj: (17)

Plodové obaly chorion a amnion vytvářející dutinu, která je vyplněná plodovou vodou, v níž se plod vyvíjí. Souběžně s ním se vyvíjí i placenta, k níž je plod připojen pupečníkem.

2. FETOPLACENTÁRNÍ JEDNOTKA

Vzhledem k jednotnému metabolickému a hormonálnímu systému matky, plodu a placenty, je tento označován jako fetoplacentární jednotka. (18) Z hlediska působení vnějších vlivů v období těhotenství, včetně léčiv, je fetoplacentární jednotka hlavním místem, kde se plod s těmito látkami setkává.

2.1 Plod

Zevní škodlivé vlivy můžeme rozdělit do několika kategorií. Rozlišujeme fyzikální, biologické, metabolické a chemické vlivy působící na plod. V této kapitole se zaměříme zejména na poslední skupinu a především na léčiva. V současné době se odhaduje, že chemické látky jsou zodpovědné za 2 – 3 % všech malformací, proto se věnuje tomuto problému zvýšená pozornost zvláště při vývoji nových léčiv. Látky poškozující plod a způsobujících vývojové vady plodu se nazývají teratogeny. (19)

Účinek léčiva jako potenciálního teratogenu je závislý na několika základních faktorech. Důležitým ukazatelem je gestační věk, protože rozsah poškození plodu závisí především na fázi těhotenství (Obr. 3), ve které teratogen působí. Neméně důležitá je informace o celkové době expozice teratogenu, velikosti dávky a genotypu matky. (19)

Vývoj plodu z hlediska potencionálního rizika lze rozdělit do tří období:

- První období tzv. preembryo, kdy dochází k dělení zygoty a následně nidaci embrya, trvá asi do konce 3. týdne. V tomto období žena většinou ještě neví, že je gravidní a pro embryo platí pravidlo „vše nebo nic“. V praxi to znamená, že pokud v tomto čase dojde k rozsáhlému poškození buněk, blastocysta odumře a potratí se, naopak při malém poškození může jedna část buněk (zdravá) nahradit část druhou (poškozenou) a embryo se bude nadále vyvíjet normálně bez budoucích následků. Případné poškození teratogeny je tedy do určité míry reparabilní a v tomto období vývojové vady nevznikají. (1, 20)

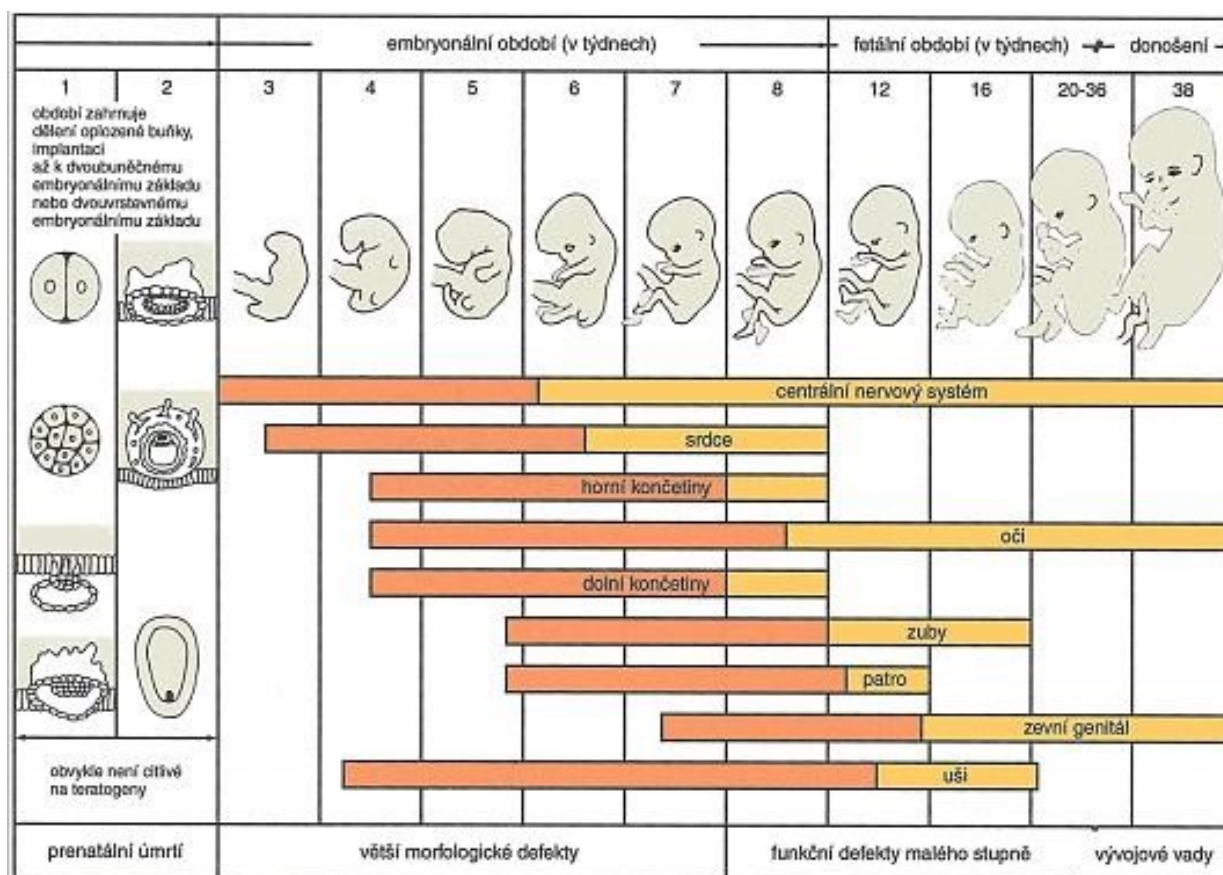
- Druhé, tzv. období embrya, které je mimořádně citlivé na teratogeny, zahrnuje zhruba první trimestr. Nejkritičtějšími obdobími pro podávání farmak je zejména 4. - 8. týden, kdy jsou vyvíjející se orgánové soustavy mimořádně citlivé. Každá orgánová soustava vyvíjejícího se zárodku má své období vývoje, kdy je nejcitlivější k působení teratogenů, tzv. kritickou periodu (Tab. 1). Působením teratogenu tak obvykle vede ke vzniku morfologických vad velkého rozsahu, ve většině případů však dochází k odumření zárodku. (1, 19)
- Po tomto kritickém období se embryo mění v plod. Ve třetím, fetálním období jednotlivé orgány rostou a zrají. Třetí trimestr, kdy jsou již všechny orgány vytvořeny, lze považovat za relativně bezpečný a k odumření plodu a potratu dochází jen výjimečně, vznikají buď drobnější morfologické vady, nebo spíše funkční defekty. Léčiva mohou v tomto období působit na plod toxicky, vrozená vada nemůže vzniknout, ale může dojít k závažnějšímu poškození funkce některého z orgánů plodu nebo k ovlivnění funkce placenty. Některá léčiva podaná zejména v posledních dvou týdnech těhotenství mohou nepříznivě ovlivnit průběh porodu. (12, 19)

Tabulka 1 Období vývoje jednotlivých orgánových soustav

ORGÁNOVÁ SOUSTAVA	OBDOBÍ VÝVOJE
Centrální nervová soustava (CNS)	3. - 7. týden
Srdce	3. - 7. týden
Končetiny	4. - 8. týden
Smyslové orgány - oči, uši	4. - 12. týden
Pohlavní orgány	5. - 12. týden
Zuby	6. - 10. týden

Zdroj: (12)

Obrázek 3 Citlivost zárodku a plodu v různých stádiích vývoje vůči působení léčiv



Zdroj: (21)

2.2 Placenta

Vnější část blastocysty, trofoblast, má za cíl vytvořit vyživovací orgán, zajišťující oboustranné funkční propojení mezi embryem a matkou - placentu.

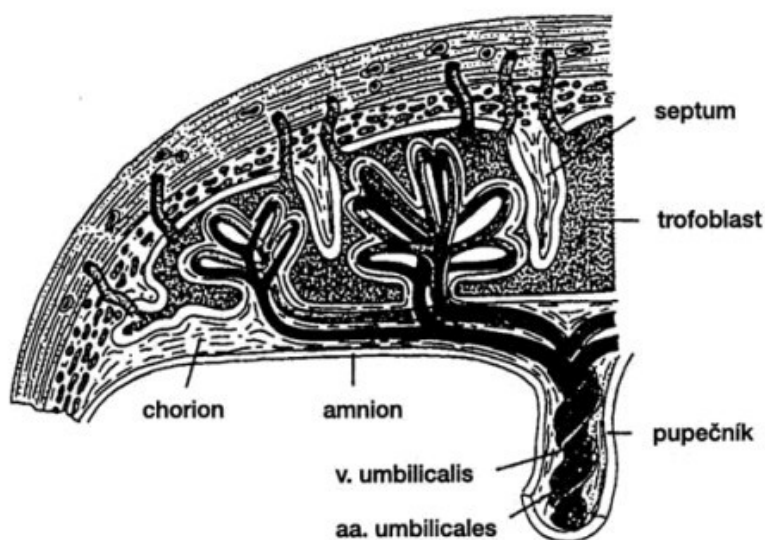
Z trofoblastu se od 11. dne po oplodnění začínají formovat primární choriové klky, které vrůstají do těhotenského endometria - deciduy. Právě v tomto místě se později tvoří placenta. (22)

Na jejím vzniku se tak podílejí jak tkáň embryonální (trofoblast), tak mateřské (decidua). Mikroskopicky je tedy placenta rozdělena na dvě části podle toho, z které tkáň vznikla. (15)

Makroskopicky se na placentě rozlišuje vnitřní a vnější plocha. Vnitřní plocha je pokryta amniovým ektodermem, obrácena do amniové dutiny a upíná se na ni pupečník. Vnější plocha, naléhá na myometrium dělohy (Obr. 4). (16)

V termínu porodu tvoří placenta diskovitý útvar o průměru 15-20 cm a její tloušťka je 2,5 až 4 cm. Placenta zaujímá zhruba 25 až 30 % povrchu děložní dutiny a její váha odpovídá asi jedné pětině váhy novorozence. (1, 16)

Obrázek 4 Placenta



Zdroj: (18)

Z deciduy vystupují lištovitá septa, která vznikají mezi choriovými klky a zajišťují tak zakotvení placenty v děložní stěně. V centrální části dělohy odstupuje pupečník, spojující placentu s plodem.

2.2.1 Funkce placenty

Placenta je aktivní transportní orgán, který hraje důležitou roli při růstu a vývoji plodu.

Zajišťuje plodu výživu, přívod kyslíku, odvod oxidu uhličitého a vylučování odpadních látek. (23) V neposlední řadě produkuje také enzymy (např. histamin) a hormony steroidní i nesteroidní (peptidy, bílkoviny) povahy, které stimulují růst plodu a zabezpečují průběh těhotenství. Do jisté míry slouží placenta jako ochranná bariéra zabraňující přestupu infekce k plodu. (1). Kromě transportní funkce má tedy i funkci respirační, exkreční, nutritivní, endokrinologickou a imunologickou, přičemž všechny placentární funkce jsou neoddělitelné od funkcí plodu. Hovoříme proto o fetoplacentární jednotce. (18, 22)

2.2.1.1 Výživa a dýchání plodu

Placenta je orgán, který přivádí do těsné blízkosti krevní oběh matky s krevním oběhem plodu. Místem výměny látek mezi krví matky a krví plodu je povrch choriových klků.

Z krevního oběhu matky je do krevního oběhu zárodku aktivně transportován kyslík a živiny, které jsou následně vedeny fetálními cévami a jednou umbilikální žílou k plodu. Naopak odkysličená krev obsahující odpadní látky a metabolity je vedena od plodu dvěma pupečnickovými arteriemi a na povrchu klků přechází zpět do krve matky, kde je společně s ostatními zplodinami látkové výměny eliminována jejími ledvinami. (11, 16)

Fetus odebírá z mateřské cirkulace 20-30 ml kyslíku za minutu, což vysvětluje proč i krátkodobé přerušení saturace kyslíkem má fatální následek pro fetus. Kromě kyslíku je z mateřské krve do krve zárodku transportována voda, elektrolyty, glukóza, proteiny, tuky, vitaminy, hormony a protilátky. (15)

Jako výměnný orgán potřebuje placenta dvojité cévní zásobení. Fetální prokrvení orgánu je uskutečňováno dvěma pupečnickovými arteriemi fetálního krevního oběhu. Tyto arterie se přes kožní pupek a dále přes pupeční šňůru dostávají k choriové plotně. Na té se rozvětvují a přes ni vstupují do choriových klků. (11)

Uvnitř klků procházejí cévy plodu a do meziklčového prostoru vystřikuje z mateřských arterií okysličená krev, která klky omývá. Odtok venózní krve se uskutečňuje vénami klků a umbilikální vénou. (6, 22)

Lidská placenta je hemochoriální, což znamená, že mateřská krev je v přímém kontaktu s buňkami placenty. Tento typ placenty se však vyskytuje téměř jen u primátů, což výrazně stěžuje možnost přenosu výsledků z animálního modelu na člověka. Proto je ve výzkumu velmi obtížné určit např. vliv farmak na plod. (1)

2.2.1.2 Endokrinní funkce placenty

V choriových klcích probíhá syntéza hormonů, které placenta během těhotenství produkuje. V pozdní fázi gravidity představuje jeden z největších endokrinních orgánů. Při syntéze steroidních hormonů se vzájemnou součinností systémů plodu a placenty plně projevuje funkce fetoplacentární jednotky. (7, 16)

Již od 9. dne těhotenství produkuje placenta choriový gonadotropin (hCG), jehož stanovení je nejcitlivějším testem gravidity. Na přítomnosti choriongonadotropinu v krvi a moči matky jsou založeny biologické i imunologické těhotenské testy. (3)

Choriový gonadotropin stimuluje sekreci progesteronu a estrogenů ve žlutém tělísku (*corpus luteum*) do doby, než placenta sama převezme funkci udržování těhotenství. Produkčního maxima dosahuje v 10. týdnu a potom klesá k nízkým hodnotám. (16, 22)

Od druhého měsíce produkuje placenta progesteron a estrogenu, jejichž hladina kontinuálně roste až do porodu. (24) Úlohou estrogenu je stimulace růstu dělohy a mléčné žlázy a v období před porodem rozvolnění pánevních vazů. (16) Hladina estrogenu je indikátorem vitality plodu, její pokles je proto v těhotenství ukazatelem nebezpečí odumření plodu. (24)

Progesteron je pro zdárný průběh a udržení těhotenství naprosto nezbytný. V důsledku přímého lokálního působení brání kontrakční činnosti myometria a způsobuje tzv. progesteronový blok. Dále stimuluje sekreční fázi a deciduální reakci endometria, působí na rozvoj mléčné žlázy a slouží jako prekurzor syntézy estrogenu. (11, 13)

Dalším hormonem produkovaným placentou je lidský choriový somatotropin (hCS) strukturou i účinkem značně podobný růstovému hormonu. Produkce somatotropinu začíná ve 4. týdnu těhotenství a v jeho průběhu progresivně stoupá. Působí retenci sodíku, draslíku a vápníku. Koncentrace hCS je přímo úměrná velikosti placenty, nízká hodnota je tak signálem placentární nedostatečnosti. (16, 18)

2.2.1.3 Ochranná a imunologická funkce placenty

Placenta jako mechanická bariéra chrání plod před poškozením tím, že zabraňuje pronikání biologických agens, chemických látek, léčiv a dalších potencionálně toxických látek z krve matky do krve plodu.

Placentární bariéra však není absolutně neprostupná a ochranná funkce placenty tak není stoprocentní. Například některé viry (virus zarděnek, neštovic, příušnic, poliovirus aj.), protozoa (*Toxoplasma gondii*), návykové látky (heroin, kokain, alkohol, nikotin), antibiotika (penicilin, sulfonamidy) a další léčiva skrze placentární bariéru penetrují. (16)

Důležitou součástí bariéry tvoří tzv. efluxní transportéry jako např. P-gp (glycoprotein-P) a BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) schopné řadu potenciálně toxických látek aktivním mechanismem odčerpávat z plodu zpět do krevního oběhu matky. Hrají významnou roli v detoxikaci plodu a jeho ochraně před působením různých xenobiotik. Svým působením však ovlivňují také farmakokinetiku mnoha léčiv na úrovni absorpce, distribuce a exkrece. (25)

Imunologickou funkcí placenty je aktivní transfer protilátek proti antigenům, se kterými organismus matky přišel do styku. Děje se tak mechanismem endocytózy zprostředkované receptory. Placentou procházejí výhradně protilátky typu IgG. (18, 22)

Jelikož jsou ovšem molekuly protilátek příliš velké na to, aby přešly přes placentární bariéru difuzí, je placenta vybavena vysoce selektivními a účinnými transportními systémy, kterým je věnována další kapitola. (16)

3. FARMAKOKINETIKA V TĚHOTENSTVÍ

Vzhledem k tomu, že jsou farmakokinetické procesy modifikovatelné, dochází v průběhu života k menším, či větším změnám. Tyto procesy se mění v závislosti na celkovém zdraví, věku, pohlaví, stresu jedince, ale také při zvýšené energetické zátěži organismu, která nastává právě v období tzv. „jiného stavu“, gravidity.

V těhotenství probíhá řada fyziologických změn ve všech orgánových soustavách. Při nutnosti farmakoterapie se tyto orgánové změny odráží ve farmakokinetických procesech a ovlivňují tak v různém rozsahu konečný účinek zvoleného léčiva např. zesílení, snížení až eliminaci účinku léku. (26)

I fetoplacentární jednotka v průběhu těhotenství prochází dynamickými změnami, které vedou ke změnám absorpce, distribuce, biotransformace a eliminace léků. Odpověď matky a plodu na podaný lék je tedy ovlivněn jak změnami farmakokinetiky u matky, způsobené fyziologickými změnami v těhotenství (Tab. 2), tak množstvím léku, který pronikne placentární bariérou do plodu. (27)

V případě terapie chronického onemocnění, při aplikaci léčiv s úzkým terapeutickým rozsahem nebo v život ohrožujícím stavu gravidní ženy, může mít taková změna účinku léku neblahý až fatální dopad pro matku a její nenarozené dítě.

Uvědomme si ale skutečnost, že akutní či krátkodobé podávání léčiva představuje větší riziko, jelikož při dlouhodobé aplikaci léčiva u chronického onemocnění dochází k indukci biotransformačních enzymů, které toxické účinky poněkud zmírňují. (20, 26)

Tabulka 2 Fyziologické změny v těhotenství a jejich důsledky na hladiny léků

PARAMETR	DŮSLEDKY
↑ celková tělesná voda, extracelulární tekutina	změněná distribuce léků
↑ tuková tkáň	↓ eliminace liposolubilních léků
↑ srdeční výdej	↑ hepatální průtok vedoucí k ↑ eliminaci
↑ renální průtok a glomerulární filtrace	↑ renální clearance léků primárně vylučovaných v nezměněné podobě močí
změněná aktivita cytochromu P450	změněná systémová absorpce a hepatální eliminace
↓ mateřský albumin	změněná volná frakce, zvýšená dostupnost léků pro hepatální eliminaci

Zdroj: (20)

3.1 Změny farmakokinetiky v graviditě způsobené fyziologickými změnami matky

Zvýšená potřeba na výživu těhotné ženy a plodu, vzrůst objemu tělesných tekutin, periferní vazodilatace a zvýšený srdeční výdej jsou spojené se zvýšením krevního průtoku orgánovými soustavami. Z pohledu farmakokinetiky tak změny perfuze orgánů tak modifikují hlavně distribuci a exkreci léčivých látek s tendencí snižovat jejich plasmatickou koncentraci. Také pro vstřebávání platí, že se zvýšením průtoku krve v oblasti aplikace léčiva zvýší i jeho absorpce. (27)

Během těhotenství se změny dotýkají každého farmakokinetického procesu.

Absorpce

Vstřebávání léčiva je ovlivněno jeho lékovou formou a chemickou strukturou. Absorpce je dále ovlivněna stravou, hodnotou pH žaludeční a střevní sekrece, rychlostí vyprazdňování žaludku, střevní motilitou a průtokem krve. (20, 27)

Změny perfuze orgánů tedy modifikují absorpční procesy. U transdermálně podávaných léčiv (např. fentanyl) tak zvýšení perfuze může zvyšuje i jejich absorpci. (28)

Asi 70 % gravidních žen často trpí zejména v prvním trimestru těhotenství zvracením. Pravděpodobně je za to zodpovědný hCG, který stimuluje chemoreceptory v area postrema. Zvracení a nauzea ovšem mohou způsobovat změny pH v žaludku, což může negativně ovlivnit účinky perorálně podávaných léčiv a snížit jejich absorpci až k neterapeutické plazmatické koncentraci. (29) Snížením kyselé žaludeční sekrece společně se zvýšením mukózní sekrece dochází k vzestupu žaludečního pH. Tento vzestup způsobí změnu ionizace slabých kyselin a zásad a může tak způsobit nižší plazmatickou hladinu per os podaných léčiv. V klinické praxi je časté zvracení vážným problémem zejména při chronické farmakoterapii. (20)

Zvracení je též spojováno se zvyšující se koncentrací progesteronu (relaxuje hladkou svalovinu žaludku a jícnu), která je zodpovědná i za zpomalení intestinální motility a tím zvýšené reabsorpce. (30) Díky tomu je prodlouženo vyprazdňování žaludku a střeva, což může být klinicky významné zejména v případě potřeby rychlého dosažení účinku léku. (27, 31)

Distribuce

Distribuce látky znamená, tak jako její absorpce, překonávání biomembrán, přičemž se jednotlivé bariéry liší v transportních proteinech, velikostí pórů a dalšími specifickými vlastnostmi.

Farmakokinetický parametr, který definuje proces distribuce je distribuční objem (Vd). (32) Rozdíly ve velikosti Vd a tedy i v celkové distribuci mezi jednotlivými pacienty mohou být způsobeny výše zmiňovanými fyziologickými změnami organismu, které mají vztah k velikosti a složení organismu (např. tělesná hmotnost, objem vody, gravidita). (33) Změna Vd představuje jednu z nejvýznamnějších fyziologických změn v těle těhotné ženy, které ovlivňují farmakokinetiku léčiv.

V důsledku nárůstu objemu tělesných tekutin v průběhu těhotenství se zvětšuje i distribuční objem a jako výsledek plazmatické objemové expanze může být zvětšen až o 50 %, přičemž celkový objem vody se může zvýšit až o 8 litrů. (34)

Z tohoto objemu připadá 60 % na placentu, plod a plodovou tekutinu a 40 % na mateřské tkáně, vzniká tzv. fyziologická hypervolémie. (31) Objem plazmy se oproti objemu erytrocytů však zvětší dvakrát, a proto laboratorní výsledky ukazují relativně sníženou hladinu hemoglobinu a nižší hematokrit. V tomto případě hovoříme o fyziologické hemodiluci projevující se diluční anémií. (22)

Nárůst objemu krve zároveň zvýší i srdeční výdej o 40-50 % (27) a na konci prvního trimestru stoupá i průtok krve ledvinami, placentou a dělohou. Tento objem je potřebný zejména pro krevní zásobení dělohy a plodu v ní a zároveň představuje krevní kompenzaci při ztrátě během samotného porodu. V bohatě prokrvených tkáních a orgánech (např. deciduálně změněná děloha) je distribuce léčiva vysoká. (31)

Díky objemové expanzi a zvýšené clearance dochází k poklesu maximálních sérových koncentrací (C_{\max}) mnoha léků, zejména hydrofilních s malým distribučním objemem. (27)

Podle A. Pařízka (22) je na vině zvýšená syntéza aldosteronu v nadledvinách, vliv estrogenů, progesteronu a atriální natriuretický peptid. Aldosteron výrazně ovlivňuje retenci tekutin a jeho koncentrace je v graviditě dvojnásobná. (35)

Kromě retence tekutin se zvyšuje i celková tělesná hmotnost. Nejvýraznější změny tělesné váhy zaznamenáváme ve druhém a třetím trimestru, přičemž průměrný přírůstek během těhotenství je okolo 11 kg. (35) Zvýšení obsahu tuku v těle znamená rozšíření Vd látek liposolubilního charakteru.

Vazba na plazmatické bílkoviny

V těhotenství se snižuje koncentrace plazmatických bílkovin, především albuminu, asi o 20-30 % a tím klesá i osmolarita. V závislosti na těchto změnách se také snižuje plazmatická koncentrace léčiv vázajících se na albumin (např. salicyláty). Důvodem je diluční hypoalbuminémie, ke které dochází s pokračujícím těhotenstvím. Relativně se tak snižuje celková sérová koncentrace albuminu v plazmě a současně se díky zvýšené koncentraci hormonů v krvi (včetně těch, které produkuje placenta) obsazují vazebná místa na albuminu, čímž snižují jeho (jedno) vazebnou kapacitu pro léčiva. Díky tomu stoupá hladina volné frakce, která je aktivní, ale snadněji se vylučuje a zvyšuje tak plazmatickou clearance léčiva. (26, 27)

Očekávaný zvýšený účinek je tak ovlivněn rychlejším metabolismem volné frakce. Tato skutečnost je velmi významná při podávání léčiv, u nichž je účinek podmíněn vazbou na transportní proteiny v krvi (např. salicyláty). (36)

Metabolismus

Parametr definující metabolismus je plazmatický poločas. Je to doba, za kterou poklesne koncentrace látky v plazmě na polovinu. Velikost plazmatického poločasu je závislá na rychlosti eliminace a na schopnosti látky distribuovat se v těle. (32).

Zvýšenou syntézou estrogenů a progesteronu jsou indukovány některé jaterní enzymy cytochromu P (CYP). Dochází tak ke zrychlení metabolismu některých léčiv a ke zvýšení jejich eliminace, čímž se plazmatická koncentrace účinné látky sníží. Mezi indukované izoenzymy patří například: CYP 3A4, CYP 2D6, CYP 2A6 a 2C9. Naopak u izoenzymů typu 1A2 a 2C19 byla v průběhu těhotenství pozorována snížená aktivita, což může způsobit zpomalení metabolismu a zvýšit koncentraci léčiva v plazmě. (36, 37) Analgetika, která jsou substráty těchto enzymů, jsou uvedena v Tab. 3.

Tabulka 3 Přehled nejdůležitějších substrátů jednotlivých izoform cytochromu P

CYP	SUBSTRÁTY
1A2	naproxen
2C19	indometacin
2C9	celecoxib diklofenak ibuprofen naproxen nimesulid
2D6	tramadol oxykodon kodein
2E1	paracetamol (acetaminofen)
3A4	alfentanil diklofenak fentanyl sufentanil tramadol

Zdroj: (37)

U chronicky užívaných léčivých látek, které jsou metabolizovány těmito enzymy je vhodné během těhotenství, kdy se jejich funkce mění, jejich plazmatické koncentrace (Cl_p) monitorovat. (29) V případě, že je dlouhodobá terapie zahájena právě v průběhu těhotenství, je po porodu nutné dávkovací režim znovu upravit. (38)

Exkrece

Parametr definující exkreci je clearance, která vyjadřuje množství krve, očištěné od určité látky za jednotku času. (33) Rozlišujeme renální a hepatální clearance popsanou výše.

Primární funkcí ledvin je eliminace produktů, které organismus dále nevyužije. (35) Prostřednictvím zvýšené koncentrace progesteronu a relaxinu v těhotenství dochází k renální vazodilataci, zvýšené kapacitě ledvin a renální perfuzi, které výrazně ovlivňují renální clearance.

Díky těmto změnám se zvyšuje plazmatický průtok ledvinami o 25-50 % a glomerulární filtrace o 50 %, čímž dochází ke zvýšené eliminaci některých léčiv. (20)

3.2 Vliv fetoplacentární jednotky na farmakokinetiku léčiv

Přítomnost samotného plodu znamená další rozšíření distribučního objemu léčiv, k čemuž přispívá i fakt, že placentární bariéra ve skutečnosti nepředstavuje zásadní překážku pro průchod většiny z nich z oběhu matky do oběhu fetálního.

Již v 7. týdnu po koncepci jsou placenta i plod schopné metabolizovat léky pomocí enzymatických procesů první i druhé fáze biotransformace zahrnující oxidaci, redukci, hydrolyzu a konjugaci. Tyto procesy jsou však nezralé a mohou způsobit prolongované působení léčiv na plod. S ohledem na koordinaci placenty a plodu v biotransformačních procesech je třeba metabolickou funkci fetoplacentární jednotky hodnotit vždy komplexně. (20, 27)

Mezi vlastnosti, kterými uteroplacentární jednotka ovlivňuje prostup léčiv přes placentu, patří zejména průtok krve placentou, zralost placenty a placentární metabolismus léčiv:

- Průtok krve placentou ovlivňuje přechod léčiva placentární bariérou a jeho transport do těla plodu. Stresové hormony uvolňované do krve např. při silné bolesti snižují perfuzi placenty a mají na průtok krve negativní vliv. (22)

- Významnou úlohu v transplacentárním přenosu léčiv má i stupeň vývoje placenty. Jak pokusy na zvířatech ukazují, průnik látek placentou je nejpomalejší ve druhém trimestru. Naopak nejrychleji procházejí látky během prvního a třetího trimestru, kdy je trofoblast nejvíce ztenčen. Před porodem však nastává prudký pokles aktivity transportních mechanismů, vlivem degenerativních změn v placentě. (20, 26)
- Placenta je také orgánem, který se přímo podílí na biotransformaci léčiv, nicméně se ukazuje, že pro většinu z nich není placentární metabolismus limitujícím faktorem. Placenta disponuje enzymatickým systémem cytochromu P450, který se nachází v endoplazmatickém retikulu a mitochondriích buněk trofoblastu. Množství a typ těchto enzymů závisí na periodě těhotenství a zdravotním stavu matky, ale obecně se udává, že větší množství izoforem CYP450 se objevuje v prvním trimestru. Kromě procesů první fáze biotransformace popisujeme u placenty i konjugační fázi, při níž vznikají polární metabolity, které se snadněji vylučují. (14, 20)

3.3 Přestup látek přes placentu

Představa, že placenta tvoří nepropustnou překážku pro většinu léčiv, se ukázala jako mylná. Naopak se ukázalo, že téměř všechny léky, užívané v těhotenství, proniknou v určité míře do cirkulace plodu. (39)

Placenta je semipermeabilní membránou a transport látek přes ni se řídí základními principy přenosu látek přes biologické membrány. Její prostupnost je vyšší než u hematoencefalické bariéry (HEB) a je třeba si uvědomit, že všechny léčiva prostupující HEB prostupují snadno i bariérou placentární. (26, 39)

Látky, které přicházejí do styku s placentární bariérou, mohou skrze ni pronikat různými způsoby:

Prostá difuze

Jedná se o nejčastější typ transportu přes membrány vůbec a zároveň je i hlavním mechanismem přestupu léčiv přes placentu. Prostá difuze je jednoduchý fyzikálně chemický proces, řídící se Fickovým zákonem a nevyžadující žádnou energii. Podle Fickových rovnic množství difundované látky koreluje bezprostředně s velikostí výměnné plochy - placenty, kterou léčivo prochází, s koncentračním gradientem, kontaktním časem a difuzní konstantou charakterizující stupeň ionizace konkrétních léčiv. (20, 26)

Molekuly léčiva prostupují snadno ve směru koncentračního gradientu bez potřeby transportního systému, přičemž konečným výsledkem je rovnovážná koncentrace na obou stranách placenty. To znamená, že po aplikaci léčiva těhotné ženě se s jistým zdržením fetální plazmatická koncentrace aplikovaného léčiva vyrovná plazmatické koncentraci matky. (40) Nicméně absolutní vyrovnání koncentrací v těle matky a plodu nenastane nikdy, protože se prostředí obou systémů od sebe podstatně liší, což vytváří rozdílné předpoklady pro farmakokinetiku léčiv.

Prostou difuzí procházejí nejnáze vysoce lipofilní molekuly a látky neionizované. (33) Takovým příkladem jsou opioidní léčiva, která mají silně hydrofobní charakter a mohou tak přes placentární bariéru přestupovat velmi snadno. Mezi lipofilní a přes placentu snadno přestupující látky patří také acetylsalicylová kyselina. (38)

Při transportu látek přes placentu se uplatňuje vliv odlišných hodnot pH mezi krví matky a plodu. Fetální krev je mírně kyslejší a látky s povahou slabých bazí jsou v porovnání s plazmatickou koncentrací matky více ionizovány v krvi plodu. (např. metamizol) Díky tomu se vytváří koncentrační gradient volných neionizovaných látek směrem do krve plodu. (41)

Například distribuci fentanylu do těla plodu potencuje právě rozdíl pH mezi mateřskou a fetální krví a v plazmě plodu tak můžeme měřit mírně vyšší koncentrace než u matky. V tkáních plodu se látka následně na nějaký čas ukládá do depozita. (42)

Facilitovaná difuze

Oproti prosté difuzi, má facilitovaná difuze jako transportní mechanismus jen minoritní význam, a to jen v případě několika léků. Ačkoli probíhá také po koncentračním spádu, výsledná rychlost transportu je vyšší. Vyžaduje však přítomnost specifických přenašečů uvnitř bariéry a v případě vysokých koncentrací zde může dojít k saturaci. Výhodou zůstává, že transportní systém nevyžaduje dodávku energie. Konečným výsledkem je také rovnovážná koncentrace na obou stranách placenty. Facilitovanou difuzí jsou transportovány především cukry. (20, 26)

Aktivní transport

Aktivní transport slouží k přenosu vysokomolekulárních látek, probíhá proti koncentračnímu gradientu, k čemuž využívá přímou dodávku energie, získanou z metabolických procesů. Transportní přenašeče bývají saturabilní a může tak docházet k lékovým interakcím v případě kompetice dvou léčiv o stejný transportér. Léčiva, která pomocí tohoto systému přestupují placentou, jsou často strukturálně podobná endogenním substrátům a mohou tak interferovat s aktivním přenosem některých endogenních látek, které jsou nezbytné pro vývoj plodu. (26, 33)

Jedním z aktivních transportérů je P-glykoprotein, jehož fyziologickou funkcí je přenos hydrofobních sloučenin z fetálního do mateřského organismu, čímž se podílí na eliminaci těchto léčiv. P-glykoprotein je exprimován na apikální straně buněk trofoblastu a vrací látky zpět do oběhu matky, čímž chrání plod před nežádoucími účinky léčiv. Je-li ovšem tento přenos zablokován některými látkami, může se léčivo hromadit ve fetálním oběhu. (14, 39)

Tento typ transplacentárního přenosu je typický pro aminokyseliny, vitamíny (B12) a především pro ionty draslíku a sodíku. (26)

Pinocytóza

Pinocytóza je zvláštní forma přenosu přes placentární bariéru, kdy je extracelulární materiál vtažen do nitra buňky vchlípením buněčné stěny, tedy jakousi formou fagocytózy a v této buňce se dostane až na druhou stranu bariéry. Vzhledem k tomu, že je tento přenos příliš pomalý, při transportu léčiv přes placentu se pinocytóza víceméně neuplatňuje. Přenos tímto mechanismem je tak omezený jen na malou skupinu látek jako jsou například protilátky matky. V poslední době se uvažuje o přítomnosti paracelulárních otvorů - pórů, kterými látky přímo pronikají bez pinocytózy. (26, 33)

Fyzikálně-chemické vlastnosti léčiva nemají pro prostup látek placentární bariérou zásadní význam a lze říci, že všechna léčiva, která dosáhnou systémové cirkulace matky, se ve větší či menší míře dostanou i do fetálního oběhu. Vlastnosti léčiva tak mají vliv spíše na celkové množství a rychlost přestupu látky z těla matky do plodu. (20)

Výjimkou jsou látky s velmi vysokou molekulární hmotností (MW) a polaritou. Látky s velikostí molekuly nad 500 Da (Daltonů) často procházejí neúplně, při molekulární hmotnosti nad 1000 Da málo nebo vůbec ne. (20, 39)

Placentou tak prostupuje pouze farmakologicky účinná, tedy volná frakce léčiva a vazba léčiv na plazmatické bílkoviny (většinou albumin nebo kyselý α 1-glykoprotein) tímto snižuje jejich transport přes placentu. (27) Vazba na proteiny má klinický význam zejména u preeklampsie, kdy hypoproteinémie způsobuje zvýšený podíl volného léčiva, které tak snáze prochází placentou a dosahuje v krvi plodu vyšší koncentrace. (20)

3.4 Fetální distribuce farmak

Léčivo se dostává do plodu přes placentární bariéru buď v nezměněné formě, nebo jako metabolit. Do plodu se léčivo dostává cestou v. umbilicalis do levé v. portae a odtud přímo do jater plodu. Prostřednictvím ductus venosus arantii, který plní funkci žilní spojky fetálního oběhu mezi pupečnickovými žilami a dolní dutou žílou, může lék obejít jaterní tkáň a dostat se přímo do systémové cirkulace plodu. V nemetabolizované formě takto mohou léčiva procházet zejména do CNS. Jelikož u nezralé HEB plodu ještě nejsou vyvinutá tzv. těsná spojení, může docházet k významnému zvýšení citlivosti na nežádoucí účinky některých léčiv (např. opioidní analgetika). (20, 26)

Pro distribuci léčiv v organismu plodu je důležitý i jejich fyzikálně-chemický charakter. Hydrofilní léčiva mají tendenci rozptylovat se v krvi a lipofilní léčiva zase v tukové tkáni plodu, kde mohou po určitou dobu tvořit depozita. (20, 31)

Množství plazmatických bílkovin je u plodu přímo úměrné délce těhotenství, přičemž koncentrace albuminu u matky naopak klesá. Vazba léčiv na plazmatické bílkoviny může být u plodu ovlivněna přítomností látek, které vzájemně soutěží o stejná vazebná místa, což má klinický význam zejména u léčiv, u kterých je podíl vázané frakce vyšší než 95 % (např. diklofenak, naproxen a jiná NSA). (27, 43)

Tak jako placenta je i plod schopný metabolizovat léčiva. Cílem biotransformace je jejich přeměna na látky (metabolity), které mohou být snáze vyloučeny. (33) Následná eliminace léků z plodu je primárně zajištěna zpětnou difuzí do mateřského kompartmentu. Největší část biotransformace probíhá v játrech. Ve fetálním období je jaterní enzymová aktivita nižší o 50-70 % než u dospělých. (43) Takto snížená aktivita se v praxi samozřejmě promítne do metabolismu některých léčiv výrazným prodloužením jejich biologického poločasu. Například poločas indometacinu u předčasně narozených dětí je nejméně dvojnásobný než je tomu u dospělých. (44)

Metabolity polárního charakteru difundují velmi špatně a hromadí se tak ve fetálních tkáních. S postupujícím těhotenstvím je v souvislosti s dozráváním ledvin plodu větší podíl léků léků vylučován do plodové vody. (27)

V současné době není bohužel dostatek informací k naformulování terapeutických doporučených pro bezpečné používání léků v těhotenství se zřetelem na úpravu jejich dávkování v průběhu těhotenství. Terapeuticky účinná dávka je tak většinou určena na základě observačních studií a znalostí farmakokinetických principů. K tomu, aby bylo možno vytvořit tyto postupy pro dávkování jednotlivých léků v těhotenství, by bylo třeba provést vysoce kvalitní farmakokinetické studie s adekvátní velikostí vzorků od těhotných žen a kontrolní skupinou netěhotných žen. (20)

4. ANALGETIKA V TĚHOTENSTVÍ

Analgetika jsou léky, které odstraňují nebo zmírňují bolesti zubů, hlavy, vertebrální syndromy, bolesti pohybového aparátu provázející zánětlivá onemocnění, menstruační bolesti a další bolesti různé etiologie.

Bolestivé stavy představují v období gravidity jeden z nejběžnějších zdravotních problémů a přípravky s analgetickým účinkem tak patří mezi nejčastěji užívaná léčiva. Podle průzkumů užívá více než 50 % žen v Evropě a v USA během těhotenství léky proti bolesti i přesto, že jim to jejich lékaři nedoporučují. Navíc se tyto léky běžně vyskytují ve většině domácností a téměř polovina gravidních žen trpících bolestmi, výběr analgetika nekonzultuje s lékařem. (45, 46)

V průběhu těhotenství nejsou výjimkou ani akutní bolestivé stavy. Pokud pacient pociťuje bolest, tělo uvolňuje kortizol a další stresové hormony, které mohou poškodit vyvíjející se plod, dále zabraňují perfuzi placenty a mohou způsobit předčasný porod. Léčiva snižující bolest tak následně snižují i stres touto bolestí způsobený. Lékaři často spojují toleranci bolesti a hladiny stresu u pacienta s možnými souvisejícími riziky užívání analgetik v těhotenství. (47)

Existuje mnoho různých léků proti bolesti, a každý z nich má své výhody a rizika. Právě v těhotenství se může spotřeba analgetik zvýšit, pravděpodobně díky změnám souvisejícím s graviditou a obtížím, které tyto změny vyvolávají. Nesmíme opomínat ani fakt, že stejné léčivo může u různých jedinců působit odlišně, takže každá těhotná žena může mít i trochu jinou reakci na totéž analgetikum. (21)

K posouzení, zda je konkrétní analgetikum bezpečné pro určitou pacientku musí lékař zvážit mnoho faktorů, včetně zdraví pacientky, existujícího onemocnění, vývoje plodu, možných analgetických interakcí s jinými léky, a úrovně stresu. Jelikož v současné době užívá žena v průběhu těhotenství průměrně 4-10 druhů léků po různé dlouhou dobu, je sledování lékových interakcí velmi důležité. Téměř 80 % těchto léčiv není vázáno lékařským předpisem. (21, 26)

Některá z těchto léčiv se užívají nejen jako analgetika, ale i v mnoha dalších indikacích například jako antipyretika při hypertermii, jako antiflogistika při zánětech či jako tokolytika v případě potřeby oddálení porodu. (45)

Gravidní ženy jsou považovány za rizikovou skupinou, a proto jsme ve výběru analgetik omezení a obvyklá účinná léčba musí být v těhotenství modifikována. (47)

Výše zmiňované bolesti, které se v těhotenství běžně vyskytují, lze často odstranit či zmírnit nefarmakologickou léčbou či jednoduchými fyziologickými postupy. Významný je i přínos homeopatické léčby, která často mívá dobrý efekt při minimálním riziku pro plod. Na druhou stranu však někteří autoři (34) uvádějí, že právě homeopatika a přírodní léky typu bylinných směsí a čajů jsou v těhotenství nevhodná, jelikož jejich vliv na plod nebyl nikdy sledován a je tak zcela neodhadnutelný vzhledem ke směsi většího množství biologicky aktivních substancí. Obecný postup je ovšem zahájit terapii analgetiky u těhotných pacientek teprve pokud nefarmakologická terapie bolesti a homeopatické či jiné přírodní techniky nejsou účinné. (47)

4.1 Bolesti provázející těhotenství

Dle mezinárodní společnosti pro studium bolesti (IASP) je bolest definována takto:

„Bolest je nepříjemný smyslový a pocitový zážitek multidimenzionálního rázu ve spojení se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně, anebo je v termínech takového poškození popisován.“ (48)

Těhotenství je obdobím výrazných změn, kdy dochází v organismu nejen k metabolickým a hormonálním, ale i k psychickým změnám, které se dříve či později dostaví u všech těhotných žen. Právě prostřednictvím hormonů a jiných látek podává embryo a později plod matce informaci o svém vývoji. (11, 13)

Intenzivní zrychlení syntézy hormonů svým způsobem komplikuje graviditu mnohým ženám, a to hlavně v prvních týdnech. Francouzská odborná literatura tento fenomén výstižně pojmenovává jako “petits maux“ (drobné bolesti). (30) Nepředstavují tedy závažné problémy, ale na druhé straně jejich přítomnost denní režim těhotné ženy značně znepříjemňuje. (47)

Dojde-li k početí, začnou se hormony, především estrogeny a gestageny, projevovat v plném rozsahu. Těhotenské hormony jsou zodpovědné za uvolnění vazů, zvýšení retence tekutin a objemu krve a celkovou přípravu ženského těla, zabezpečující správný růst a vývoj nového jedince. (11) Ačkoli výše zmíněné změny nemají negativní vliv na plod, některé z nich mohou být bolestivé a mohou tak ovlivnit i průběh těhotenství.

4.1.1 Nejčastější bolesti během těhotenství

Příznaky a bolesti provázející graviditu se nejčastěji vyskytují ve 3. - 4. měsíci těhotenství a jejich výskyt postupně klesá, opět jich přibývá v posledních dvou měsících těhotenství.

Bolesti prsou

Už v prvních týdnech po početí žena pociťuje plnost a napětí v prsou. Bolesti jsou často následkem jejich zvětšení, kterým trpí závěsný aparát. (1) Je to způsobeno hyperplazií a zvyšováním počtu alveolů v duktálních a sekrečních částech prsu. Mléčné žlázy a tuková tkáň se zvětšují. (11) Ve druhém trimestru (4. - 6. měsíc) prsní bradavky i dvorce tmavnou. Koncem těhotenství mohou mléčné žlázy produkovat řídkou tekutinu bohatou na bílkoviny tzv. kolostrum (mlezivo). (10) Bolesti v prsou jsou průvodními příznaky přípravy matky na období laktace, objevujícími se zejména v prvních a posledních měsících těhotenství.

Bolesti zubů

V tomto období jsou bolesti zubů častější, je to zapříčiněno jak změnou hormonální činnosti, tak nedostatkem minerálů, vitamínů a potřebných látek, které tělo v období těhotenství potřebuje v daleko větším množství než mimo něj. Těmito změnami je nejvíce ovlivněna dásně.

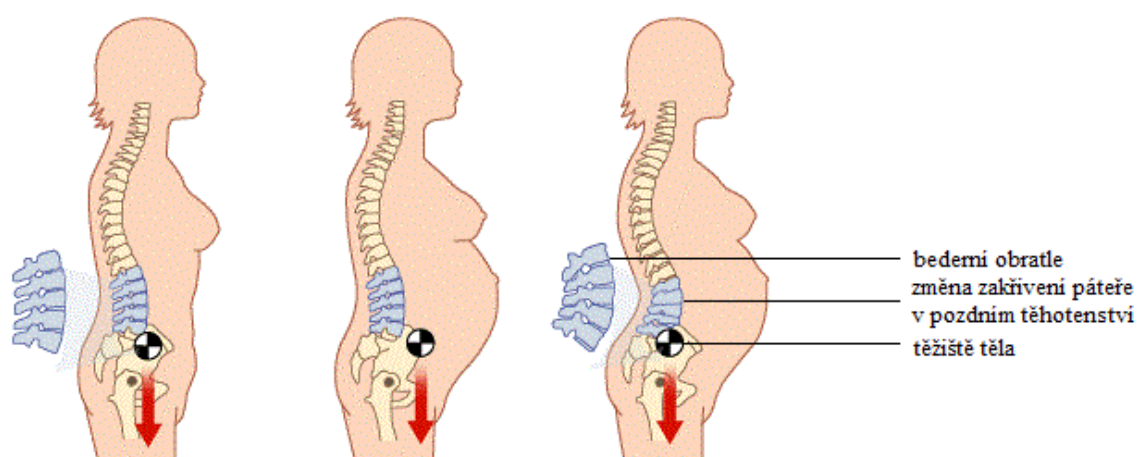
V těhotenství ženy konzumují více sladkostí a kyselých jídel, navíc díky hormonům je zvýšený dávicí reflex a tedy i častější zvracení v prvních měsících gravidity, tyto faktory mají vliv na pokles pH v ústech, což vede k vyššímu výskytu mikroorganismů a může vést až k demineralizaci zubní skloviny či zánětům dásní. V těhotenství jsou právě krvácivost a zánět dásní nejčastějšími problémy ústní dutiny. (49)

Bolesti zad

V pozdějších fázích těhotenství se čím dál častěji objevují ortopedické bolesti v bederní oblasti zad, s kterými se setká $\frac{1}{3}$ žen. (50) Těhotenství namáhá záda a držení těla z důvodu zvýšeného přírůstku na váze a posunu těžiště těla matky směrem dolů a vpřed. Udržet rovnováhu pomáhá zvláštní zakřivení páteře a přizpůsobení bederních obratlů (Obr. 5). Těhotné ženy tak mají sklon vypínat ramena dozadu a vyrovnávat tíhu rostoucího plodu. (10) Tím dochází k zatížení páteře a namáhání zádočných svalů, které tuto váhu kompenzují. Velká zátěž může být však příčinou silných bolestí.

Částečně jsou na vině i hormonální faktory přispívající v tomto období k chronické bolesti zad. Uvolňující účinek progesteronu na svalstvo působí relaxaci vazů v porodním kanálu a připravuje tak tělo na porod, ale jeho působení není omezeno pouze na oblast pánve a proto může progesteron způsobit bolesti nejen v zádech, ale i kyčlí či pánevní spony (kterou trpí až ½ žen), projevující se zejména při pohybu a vstávání z postele. K tomu všemu negativně přispívá i nesprávné držení těla. (50)

Obrázek 5 Přizpůsobení bederních obratlů v průběhu těhotenství



Zdroj: (51)

V těhotenství dochází v bederní části páteře k nadměrné lordóze vlivem zvyšující se hmotnosti plodu. Změna zakřivení spodní části páteře těhotné ženy snižuje zátěž zádového svalstva, současně s rostoucím břichem můžeme pozorovat posun těžiště směrem dopředu.

Abdominální bolest

V prvním trimestru mnoho žen popisuje bolesti v podbříšku, které přirovnávají k menstruačním bolestem. I tyto bolesti se připisují progesteronu a jeho působení na svalstvo v abdominální oblasti. (1)

Mezi 18. a 24. týdnem se tělo matky čím dál více přizpůsobuje růstu plodu a právě v této oblasti se odehrávají největší a zároveň nejviditelnější změny těhotenství, sílí svalová vlákna kolem dělohy, takže bolest se dá v tomto směru očekávat.

Někdy můžeme pozorovat tmavý pigmentový pás (linea fusca), táhnoucí se středem břicha, který většinou po porodu mizí. (11)

V pozdním těhotenství tyto neurčité bolesti můžeme do určité míry považovat za normální, přesto musíme být obezřetní, pokud jsou provázeny dalšími symptomy, které by mohly signalizovat hrozící předčasný porod. Tento stav, popř. vyloučení bezprostředního rizika, nejlépe posoudí lékař.

Bolest hlavy, migréna

Zdaleka nejčastějším případem, kdy těhotná žena užije analgetikum, jsou bolesti hlavy. Trpí jimi téměř 25 % gravidních žen. Objevují se mnohem častěji než mimo těhotenství a ačkoli nemá přímý vliv na plod, ovlivňuje kvalitu života těhotné ženy. (52)

Kromě zjištěné souvislosti mezi změnou hladiny estrogenů a výskytem migrény, hraje svou roli i zvýšené množství krve v krevním oběhu, stres, únava, nedostatek nebo nadbytek spánku, nedostatečný příjem tekutin, špatné držení těla nebo náhlé vynechání kávy, cigaret, proto se u žen zvyklých na denní přísun kofeinu nedoporučuje její okamžité vysazení. (53)

Je nutné pamatovat na to, že zdánlivě banální bolest hlavy může být příznakem preeklampsie (vysoký krevní tlak během těhotenství), které někdy může vyústit až v křečové stádium tzv. eklampsii. Preeklampsie nejčastěji vzniká po 20. týdnu těhotenství. (53)

Migréna se v těhotenství objeví asi u 20 % těhotných žen, nejčastěji v prvním trimestru. Většina studií i klinická praxe potvrzují, že asi u 70 % žen trpících migrénou se mohou příznaky během těhotenství výrazně zlepšit, zejména během druhého (83 % žen) a třetího (87 % žen) trimestru, důsledkem stabilizace hladin estrogenu. (47) Ovšem v některých případech se mohou naopak zhoršit. Zvláště u migrény s auroou jsou v těhotenství záchvaty častější. Individuální rozdíly jsou dány tím, že každá žena reaguje na hormonální změny různě. Frekvence a tíže záchvatů úzce souvisí právě s měnící se hladinou estrogenu a progesteronu v průběhu těhotenství. (52)

Při silných bolestech musíme v první řadě vyloučit vážnější příčiny, jako je cerebrální venózní trombóza nebo jiná cévní mozková příhoda, které mohou končit fatálně jak pro matku, tak plod. (53)

Vzhledem k tomu, že se bolesti různého původu objevují v graviditě velmi často, je správná terapie analgetiky velmi důležitá. Přetrvávající a neléčená bolest vede ke stresu a dyskomfortu těhotné ženy a může vyústit v depresi a úzkost, což samozřejmě nepříznivě ovlivní i průběh celého těhotenství.

4.2 Farmakoterapie bolesti v těhotenství

Terapie bolesti v těhotenství přináší určitá omezení ve výběru vhodného léčiva a k analgetické léčbě je tedy nutno přistupovat velmi obezřetně. Je třeba mít na paměti, že všechna analgetika v těhotenství ovlivňují nejen ženu, která ho užívá, ale též plod. Z důvodu možného negativního ovlivnění plodu a zejména kvůli obavám z teratogenity a fototoxicity je tak často bolest v graviditě nedostatečně řešena. (47)

Nedostatečně tlumená akutní bolest však vyvolá negativní stresovou odpověď v organismu, která může přecházet do chronického stavu, což v tomto období není žádoucí. (47) Navíc bolest svým vlivem na produkci katecholaminů zhoršuje i průtok krve dělohou. Nejedná se ovšem jen o bolestivé stavy, ale také v případě neléčené hypertermie hrozí riziko poškození plodu. V tomto případě může mít vysoká teplota teratogenní účinek, zvláště trvá-li hypertermie déle než hodinu. V prvním trimestru může hypertermie souviset jak s potratem, tak se zvýšeným rizikem anomálií CNS. V pozdním těhotenství dochází v souvislosti s hypertermií k předčasné děložní činnosti. Zkušenosti ukázaly, že pro plod je mnohem větším rizikem horečka než samotné podávání analgetik-antipyretik. Těhotné ženy by se proto měly vyvarovat neracionální terapii, zároveň by ovšem neměly zavrhnout léčbu, je-li nezbytná. (12, 45)

V prvé řadě je důležité určit typ bolesti, kterou žena pociťuje na základě pečlivého zhodnocení osobní anamnézy. Stejně jako v případě netěhotné pacientky postupujeme dle intenzity bolesti a principu analgetického žebříčku WHO (47) s ohledem na bezpečnost konkrétního léčiva a období těhotenství, ve kterém se žena právě nachází.

4.2.1 Výběr bezpečného léčiva

Užívání léků je v těhotenství komplikováno měnící se biochemickou dynamikou matky a plodu. Pro výběr vhodného analgetika je tedy velmi důležité pochopit princip přestupu látek přes placentu a neméně důležitá je i znalost o zralosti detoxikačních mechanismů plodu.

V každém případě musí být při rozhodování o podání jakéhokoli analgetika (a léku obecně) vždy zvážena prospěšnost terapie nad možným rizikem pro plod i samotnou matku v případě neléčené bolesti. (34, 47)

Téměř o žádném léku nelze s úplnou jistotou říci, že je jeho užívání v průběhu těhotenství zcela bezpečné. Nicméně jen u některých analgetik byla jednoznačně objektivně zjištěna a dokázána kauzální souvislost s rizikem poškození plodu. (26)

Ačkoliv jsou přípravky na bolest jedny z nejužívanějších léčiv, existuje jen omezené množství epidemiologických dat ohledně jejich bezpečnosti v období časného těhotenství, kdy je plod nejvíce ohrožen. Použití některých analgetik může ovšem způsobit orgánové abnormality i v průběhu druhého a třetího trimestru, je proto nezbytné, zabývat se těmito potencionálními riziky v každé fázi gravidity. (54)

V porovnání s ostatními obory je v porodnictví klinické zkoumání účinků léčiv z etických důvodů omezeno. Dochází tak k tomu, že u řady nových LP chybí dostatek informací. Preskripce a doporučení v užívání analgetik se tak často opírá o malé soubory klinických studií a kazuistik. Při nedostatku dat o bezpečnosti se proto upřednostňuje jiná alternativa, pro kterou existuje lepší evidence důkazů. (55)

Většinou však nejsou v příbalových letácích obecně žádné léky výslovně doporučovány. Indikaci konkrétního léčivého přípravku při bolesti v těhotenství tak prakticky nenaleznete. Navíc jsou průvodní informace k LP bohužel většinou velmi obecné a neaktualizované. Není vzácností, že je přípravek v příbalovém letáku deklarován jako striktně kontraindikovaný v průběhu těhotenství, ale kontraindikace je ve skutečnosti relativní. Svým způsobem se tak výrobci léků chrání proti případným soudním sporům.

Problematika farmakoterapie v těhotenství je čím dále častěji předmětem kontroverzních názorů, proto jsou v každé zemi vypracované kategorizace léků: (47)

- FDA - The Food and Drug Administration (USA)
- Rote Liste (Německo)
- UKMiCentral (Velká Británie)
- ADEC (Australian Evaluation Drug Committee)

V České republice je závazný Souhrn údajů o (léčivém) přípravku (SPC), což je povinný soubor informací, které musí výrobce popř. distributor poskytovat spolu s léčivem. (55)

Americká léková agentura (FDA) vypracovala jednu z nejuznávanějších kategorizací léků. Léčiva jsou z hlediska svého možného působení na lidský zámědek rozdělena do pěti kategorií (Tab. 4), od kategorie A (nejbezpečnější) po kategorii X (známé nebezpečí, nepodávat). Ne u všech analgetik je však klasifikace k dispozici (např. metamizol) nebo je řada z těchto léčiv řazena do kategorie C, což znamená, že nejsou k dispozici žádné studie na těhotných ženách. (54)

V každém případě je nutné bez ohledu na to, v jaké kategorii se léčivo nachází, podávat tyto léky gravidním ženám pouze v případě nezbytnosti. Zásadou optimální a bezpečné terapie je především užívání monokomponentních léčivých přípravků a to v co nejnížší účinné dávce. Přednost mají zejména léky, které byly klinicky testovány, jsou již delší dobu používány v praxi a na základě dlouholetých zkušeností se jeví jako bezpečné a o jejich bezpečnosti je znám dostatek údajů. (55, 56)

Tabulka 4 Kategorizace léků z hlediska bezpečnosti u těhotných žen (FDA)

Kategorie	Studie na ženách	Studie na zvířatech	Riziko pro plod
A	Kontrolované studie v prvním trimestru neprokázaly riziko, v dalších trimestrech není evidence rizika pro plod		Riziko poškození plodu je nepravděpodobné
B	Neexistují kontrolované studie u těhotných žen Nebo kontrolované studie na ženách nepotvrdily nežádoucí účinky na plod vycházející ze zvířecích studií	Studie na zvířatech neprokázaly riziko pro plod nebo reprodukční studie na zvířatech prokázaly nežádoucí účinky na plod, které ale nebyly potvrzeny kontrolovanými studiemi na těhotných ženách	Riziko poškození plodu je velmi nízké, jistá pravděpodobnost je však možná
C	Neexistují kontrolované studie na těhotných ženách	Studie na zvířatech prokázaly nežádoucí účinek na plod nebo nejsou k dispozici	Lze podat, pokud benefit převáží možná rizika
D	Existuje evidence rizika pro lidský plod z hlášení nežádoucích událostí nebo studií na ženách		Lze podat, pokud benefit jednoznačně převáží nad riziky: život ohrožující situace, závažné onemocnění, kdy nemůže být použita jiná alternativa
X	Studie na lidech prokázaly riziko poškození plodu nebo existuje evidence rizika pro plod	Studie na zvířatech prokázaly riziko poškození plodu nebo existuje evidence rizika pro plod	Riziko z používání u těhotných žen jednoznačně převáží nad možným prospěchem, léčivo je kontraindikováno u žen, které jsou nebo mohou být těhotné

Zdroj: (54)

4.2.2 Analgetika-antipyretika

Jako analgetika-antipyretika se používají látky syntetického původu, které se vyznačují mírným analgetickým účinkem. Jejich analgetický účinek je zcela jiného charakteru než u morfinových analgetik, do značné míry se na něm podílejí periferní mechanismy, tato analgetika ovlivňují i algogenní účinky bradykininu spočívající v inhibici syntézy prostaglandinů typu E. (39, 57)

Kromě toho mají tyto látky též antipyretické vlastnosti, tj. vyznačují se schopností snižovat nemocí zvýšenou tělesnou teplotu tlumivým působením na hypothalamické termoregulační centrum. Lze je tak zároveň použít i k léčbě vysoké horečky. Normální tělesnou teplotu však nikterak neovlivňují. Některé látky v nižších dávkách slouží jako analgetika-antipyretika, často k prevenci preeklampsie (kyselina acetylsalicylová - ASA) a ve vyšším dávkování jako antiflogistika (ASA nad 3 g). (11, 57)

Paracetamol (PCT)

FDA kategorie: B

Paracetamol nebo také acetaminofen, jak je uváděn v zahraniční literatuře, je v těhotenství podle průzkumů nejčastěji indikován při bolesti různého původu mírné až střední intenzity, zahrnující bolest hlavy včetně migrény, bolest zubů, zad, kloubů a svalů. V neposlední řadě je podáván jako antipyretikum při horečnatých stavech.

Mechanismus účinku spočívá v reverzibilní inhibici cyklooxygenáz (COX). Právě díky reverzibilitě inhibice je hemostáza ovlivněna jen přechodně a krátce. V běžných dávkách tak není PCT pro plod toxický a není ovlivněna ani délka těhotenství. Analgeticky účinná dávka se pohybuje v rozmezí 750-1000 mg, maximální dávka je 4 g denně. (12, 58)

PCT i nadále zůstává analgetikem první volby během celého těhotenství a neexistuje žádný důkaz o jeho teratogenicitě. (54) Ačkoli výrobci v ČR nedoporučují podávání PCT v prvním trimestru gravidity, kdy je upřednostňována spíše kyselina acetylsalicylová, nejedná se tak o přímou kontraindikaci. Většina odborných informačních zdrojů se shoduje, že pokud je PCT podáván krátkodobě a v obvyklých terapeutických dávkách (3x denně 500 mg), buď jako tablety nebo ve formě čípků, můžeme ho považovat za relativně bezpečné léčivo v jakékoliv fázi těhotenství. Pokud jsou dodrženy doporučené dávky, je hepatotoxicita matky nebo plodu vyloučena. (45)

PCT se snadno a rychle distribuuje do všech tkání a tělesných tekutin, prochází hematoencefalickou a tudíž i placentární bariérou. Problém nastává při předávkování matky, kdy hrozí selhání jater plodu. Acetylcystein, jako antidotum (látka účinná při otravě nebo předávkování) paracetamolu prakticky neprochází placentární bariérou. (12)

Metamizol

FDA kategorie: není uvedena

Metamizol, v zahraniční literatuře znám jako dipyrón, je pyrazolonové analgetikum bazického charakteru s antipyretickým, mírně protizánětlivým a spasmolytickým účinkem. Jeho působení je také dáno v souvislosti s inhibicí syntézy prostaglandinů (PGE1 a PGE2). Inhibuje cyklooxygenázu a ovlivňuje tak účinek arachidonové kyseliny. Kromě toho má metamizol i centrálně působící složku. Díky tomu je součástí analgetického účinku také snížení centrální percepce bolesti stimulací neuronů inhibujících dráhu bolesti. (47, 59)

Metamizol je považován za analgetikum druhé volby, přestože údaje o jeho použití jsou velmi rozporuplné. V současnosti není k dispozici žádný důkaz o škodlivosti metamizolu na lidský plod a ani data ze studií prováděných na zvířatech neprokázala teratogenní účinky. (54) Přesto se u jednotlivých přípravků obsahujících metamizol setkáváme s rozdílnými informacemi v SPC, což může být jak pro lékaře, tak pro pacientku matoucí. U některých přípravků je v SPC i v příbalovém letáku dokonce uvedeno, že jsou v těhotenství kontraindikovány, přestože neexistují studie, které by toto riziko potvrzovaly. Zdůvodnění kontraindikace dle výrobce vyplývá z potenciální teratogenity metamizolu. Pro nedostatek důkazů se podávání metamizolu nedoporučuje zejména v prvním trimestru. Ve druhém trimestru je možno metamizol použít pouze po nezbytně nutnou dobu a po posouzení rizika ku prospěchu terapie. (12, 39)

Přestože se u metamizolu předpokládá pouze slabý inhibiční vliv na syntézu cyklooxygenázy 2 (COX-2) je jeho podávání ve třetím trimestru, stejně jako u nesteroidních antiflogistik, kontraindikován. (47) Nutno zmínit, že nebezpečí agranulocytózy a aplastické anémie je v porovnání s ostatními pyrazolony minimální. Bezpečnější alternativou namísto metamizolu je v těhotenství vždy použití paracetamolu v terapeutických dávkách.

Kyselina acetylsalicylová (ASA)

FDA kategorie: C, D ve 3. Trimestru

ASA je v průběhu těhotenství užívána téměř jednou polovinou těhotných žen. Podává se jako analgetikum při mírné až střední bolesti různého původu, dále jako antipyretikum a antiflogistikum. V závislosti na dávce inhibuje jak syntézu prostaglandinů, tak i tromboxanů (především tromboxanu A₂), čímž se vysvětluje její antiagregační působení. (39) Velikost dávky tak vede k různým terapeutickým indikacím.

Pro svůj antiagregační efekt je užívána v rámci profylaxe trombózy u žen s trombofilií a při rekurentním potrácením u antifosfolipidového syndromu a lupus erythematosus v průběhu prvního trimestru. V rámci těchto terapií je však po zvážení poměru risk/benefit podávána pouze v malých dávkách (75-100 mg/den). (11, 60) V řadě zemí je ASA podávána v dávkách nepřesahujících 100 mg za den jako prevence gestační hypertenze, aniž by vyvolávala tak obávané komplikace z jejího užívání. Mnoha prospektivními randomizovanými studiemi bylo ukázáno, že je možné časným podáváním ASA podstatně snížit rozvoj těžké preeklampsie a retardace růstu plodu. (45, 56)

Kyselinu acetylsalicylovou v běžných antiflogistických a analgetických terapeutických dávkách (300-500 mg 3-4x denně) lze v prvním a druhém trimestru podávat pouze jednorázově nebo po nezbytně dlouhou dobu, nejvýše 7 dní, jelikož podávání plných dávek (500 mg) může nepříznivě postihnout jak plod, tak matku. Nicméně jsou v tomto případě preferována jiná NSA jako např. ibuprofen. (45, 59)

V rámci studie užívání inhibitorů prostaglandinů v raném těhotenství bylo pozorováno zvýšené riziko spontánního potratu při použití ASA v období početí. Toto tvrzení bylo vysvětlováno tím, že průběh implantace blastocysty (nidace) je regulován prostaglandiny a cytokiny a jejich nedostatek vede k defektu tohoto procesu. S ohledem na nízký počet prokázaných případů, jsou však tyto výsledky interpretovány s opatrností. (54)

Salicyláty obecně patří mezi lipofilní látky, po perorálním podání jsou rychle absorbovány, přechází přes placentu a jsou snadno distribuovány do plodu.

Podobně jako všechny inhibitory syntézy prostaglandinů může ASA snížit kontrakce dělohy, čímž dochází k prodloužení těhotenství i samotné porodní doby, proto je její užívání dle SPC ve třetím trimestru kontraindikováno. Mechanismus působení spočívá v ireverzibilní inhibici všech cyklooxygenáz (COX 1-3). V důsledku tak dochází k převaze vazokonstrikčně a proagregačně působících prostaglandinů nad vazodilatačními a antiagregačními. (58) Proto je před podání kyseliny acetylsalicylové jako analgetika-antipyretika vždy upřednostňovaným lékem volby paracetamol. (54)

4.2.3 Nesteroidní antiflogistika (NSA)

NSA jsou převážně syntetické sloučeniny kyselé povahy, které se po perorálním podání dobře vstřebávají z trávicího ústrojí. Rychlost distribuce je determinována především vysokou vazebností na bílkoviny krevní plazmy, která v mnoha případech dosahuje až 99 % (např. ibuprofen, nimesulid, diklofenak a další). Téměř všechny NSA dobře prostupují HEB a většinou i placentární bariérou, z čehož vyplývá řada nežádoucích účinků na plod. (39, 46)

Mají schopnost tlumit jednak bolest (bolest hlavy, migréna), jednak projevy zánětlivých onemocnění zejména pohybového aparátu. V graviditě jsou NSA navíc používána ke krátkodobé tokolýze (indometacin) a ke snížení glomerulární filtrace u plodu při nálezů polyhydramnia. (56)

Jedná se podobně jako v případě PCT o inhibitory cyklooxygenáz a převažuje tvorba vazokonstrikčně působících prostaglandinů. Kromě dobře známých vedlejších účinků, vyplývajících z blokády tvorby prostaglandinů a projevujících se ulcerací, erozí či krvácením v trávicím ústrojí (gastrotoxita), mohou mít vliv i na vývoj plodu. (58)

Ačkoliv se zdá být podání NSA v prvních dvou trimestrech bezpečné, ve třetím trimestru mohou způsobit prodloužení porodu a zvýšenou novorozeneckou úmrtnost a proto jsou v tomto období a během porodu kontraindikována. NSA by neměla užívat žena ani v období snah otěhotnět, jelikož pokusy na zvířatech ukazují opoždění, eventuálně poruchy implantace blastocysty, závislé na působení zejména prostaglandinu E. (46, 54)

Ibuprofen

FDA kategorie: C do 30. týdne, D od 30. týdne

Ibuprofen se užívá při bolesti mírné až středně silné intenzity, včetně migrény. Další indikací jsou horečnaté stavy a symptomatická terapie bolestí pohybového aparátu (revmatoidní artritida, osteoartróza). Pro ibuprofen platí, že je jednou z nejdéle používaných a tedy i dokumentovaných látek z této skupiny. (57)

Užívání ibuprofenu v časně fázi těhotenství zvyšuje podle dat z epidemiologických studií riziko potratů a kardiálních malformací. (60) Nicméně v průběhu prvního a druhého trimestru ho lze v nezbytných případech, krátkodobě a v co nejnižších dávkách podávat, přičemž možnost vzniku vývojových vad je poměrně malá. (12) Sledování užívání ibuprofenu u gravidních pacientek s revmatoidní artritidou v dávce nepřekračující 600 mg/den neprokázalo žádné následky pro plod. (53)

Podání ibuprofenu ve třetím trimestru těhotenství je podobně jako u ostatních látek v této skupině kontraindikováno. To samé platí i pro topické léčivé přípravky (gely, krémy) obsahující některé analgetikum ze skupiny NSA (např. ibuprofen, diklofenak, ketoprofen). (59) Ačkoli se topicky aplikovaný ibuprofen do systémového oběhu vstřebává minimálně a dosahuje zanedbatelných plazmatických hladin, lze tyto přípravky používat pouze krátkodobě a v opodstatněných indikacích, s výjimkou třetího trimestru. (54)

Přesto platí, že v rámci NSA je ibuprofen léčivem první volby a v případě hypertermie nereagující na paracetamol je doporučeno upřednostňovat jej i před kyselinou acetylsalicylovou (ASA). (54)

Diklofenak

FDA kategorie: C do 30. týdne, D od 30. týdne

Indikace diklofenaku jsou víceméně obdobné jako u ibuprofenu, v gynekologii se navíc často používá k terapii bolestivých a zánětlivých afekcí (např. primární dysmenorea a adnexitis). (11, 45)

V běžně podávaných dávkách není diklofenak teratogenní a současné studie se shodují, že systémové užívání diklofenaku v prvním trimestru je relativně bezpečné a riziko závažných vrozených malformací je vyloučeno. (54)

Při užívání vysokých dávek je popsána možnost kumulace ve tkáních plodu a riziko vzniku malformací se zvyšuje. Za relativně bezpečnou terapeutickou dávku je považováno 50 mg/den. (12)

Studie na zvířatech neodhalily žádné důkazy týkající se teratogenity, ale neexistují kontrolovaná data u těhotných žen, proto se v SPC některých systémových přípravků obsahujících diklofenak jejich podávání v prvním a druhém trimestru nedoporučuje vůbec. (59) Ve třetím trimestru jsou jeho koncentrace ve tkáních plodu podobné koncentracím v krvi matky, a tak jako v ostatních případech NSA je jeho podávání v tomto trimestru kontraindikováno. Podobně jako v předchozích případech může i diklofenak ovlivnit ovulaci a způsobit poškození ženské plodnosti, které je ovšem vratné a odezní po ukončení terapie. (12, 61)

Vzhledem k tomu, že při lokální aplikaci může dojít ke vstřebání diklofenaku a v současné době není dostatek zkušeností s jeho topickým podáním u těhotných žen, se používání lokálních léčivých přípravků obsahujících diklofenak v těhotenství nedoporučuje. (59) To platí zejména v období třetího trimestru těhotenství, kdy nelze jednoznačně vyloučit možnost nežádoucích účinků na plod, které jsou společné pro všechna nesteroidní antiflogistika.

Indometacin

FDA kategorie: B, od 34. týdne nebo při podání dříve než 48hod D

Po perorálním a rektálním podání se indometacin rychle a úplně vstřebává, v porovnání s většinou ostatních NSA je ale vazba indometacinu na plasmatické bílkoviny nižší. Na základě zařazení dle FDA do kategorie B je indometacin v klinické praxi upřednostňován před jinými NSA, ovšem pouze jen pro krátkodobé podání nepřesahující 48 hodin. Po perorálním podání má indometacin téměř 100% biodostupnost, volně prochází placentou a může být detekován v krvi plodu během 15 minut po podání. (54, 62)

Embryotoxický potenciál indometacinu testovaný na zvířecích druzích neprokázal teratogenní účinky a ani nežádoucí účinky popsané při jeho užívání nejsou méně časté při podávání jiného NSA. Případy retardace růstu či odumření plodu byly pozorovány až při dávkách toxických pro matku, přičemž malformace nebyly zjištěny. Avšak v souvislosti s užíváním indometacinu bylo prodlouženo období gestace a trvání porodu. (62)

Přestože je jeho krátkodobé podávání pro plod bezpečné, najdou v terapii bolesti především během prvního a druhého trimestru uplatnění spíše ibuprofen a diklofenak, podávání indometacinu v průběhu třetího trimestru je kontraindikováno. (12)

Indometacin je užíván nejen jako analgetikum, ale v mnoha zemích se pro antiprogesterinový efekt podává (již od roku 1970) také jako tokolytikum, zejména mezi 28. - 32. týdnem těhotenství. Podává se perorálně nebo rektálně v jednotlivých dávkách 50-100 mg nepřekračujících 200 mg denně. (63) Terapie indometacinem se zde uplatňuje při předčasném otevírání a zkrácení děložního čípku, nacházející se mimo hodnoty cervix score (CS), v daném období těhotenství. Se zkracujícím se děložním čípkem stoupá riziko prematurity. Indometacin zpomaluje děložní kontrakce a díky tomu je jeho účinek efektivní při oddálení předčasného porodu, který je jednou z hlavních příčin morbidit a neonatální úmrtnosti po celém světě. (62) Oproti ostatním tokolytickým lékům má použití indometacinu méně nežádoucích účinků na matku, ale potenciálně závažné účinky na plod. Pokud ovšem léčba trvá méně než 7 dní, je vážné poškození plodu velmi nepravděpodobné. V současnosti je zapotřebí dalšího výzkumu než budou rizika a přínosy užívání indometacinu zcela známy.

V posledních deseti letech se indometacin používá také k terapii zvýšeného množství plodové vody - tzv. polyhydramnion, který je jedním z rizikových faktorů těhotenství. (56) Hlavním mechanismem účinku indometacinu je v tomto případě snížení produkce moči plodu. Polyhydramnion se objevuje až u 1,5 % těhotenství, kdy se v průběhu druhé poloviny těhotenství nahromadí větší množství plodové vody, s hrozícím rizikem vyhrěznutí pupečníku, odloučení placenty, předčasného porodu nebo dokonce i nitroděložního úmrtí plodu. (61, 62)

V rámci užívání indometacinu při polyhydramniomu nebo jako tokolytika je však třeba provést další studie, abychom mohli určit optimální dávku a trvání terapie.

Naproxen

FDA kategorie: C

Naproxen je svými farmakologickými vlastnostmi velmi podobný ibuprofenu a jeho užívání má podobné indikace jako v případě předchozích NSA. Studie na zvířatech zaznamenaly snížení tělesné hmotnosti plodu, zvýšení embryofetální úmrtnosti a celkový výskyt fetálních abnormalit při podávání naproxenu během gravidity, ale neexistují žádné adekvátní a kontrolované studie u lidí. (61, 62)

Při užívání naproxenu v těhotenství byl zaznamenán zvýšený výskyt rozštěpu patra u novorozenců, proto by měl být po celou dobu těhotenství kontraindikován. V průběhu prvního trimestru se mohou vyskytnout v souvislosti s jeho užíváním strukturální anomálie a může docházet k spontánním potratům ze stejných důvodů jako u předchozích NSA. Jeho užívání je tak omezeno na případy, kdy nejsou k dispozici žádné jiné alternativy. (45)

Z výše uvedeného vyplývá, že užívání naproxenu v prvním a druhém trimestru se nedoporučuje, pokud to není nezbytně nutné. Ve třetím trimestru je pak kontraindikován v každém případě, z důvodu prodloužení těhotenství a porodní doby. (12)

Nimesulid, koxiby

FDA kategorie pro COX-2 inhibitory: C

Nimesulid dosud nemá zařazení v kategorii FDA, jelikož se v USA prakticky nepoužívá a na americkém trhu se nevyskytuje. Také v ostatních zemích včetně Indie, Singapuru, Spojeného království, Dánska a Finska byla jeho výroba pozastavena z důvodu hepatotoxicity, která je jeho nejzávažnějším nežádoucím účinkem, avšak mechanismus vzniku této toxicity není dosud plně objasněn. V České republice se nimesulid nadále používá k symptomatické léčbě zánětlivých a bolestivých stavů a po celou dobu užívání nimesulidu u nás, byla zatím doručena Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) pouze dvě hlášení nežádoucích účinků, v obou těchto případech se jednalo o kožní reakce.

Mechanismus účinku nimesulidu spočívá v preferenční inhibici cyklooxygenázy 2 (COX-2), čímž se výrazně snižuje riziko gastrotoxicity v porovnání s ostatními neselektivně působícími NSA. Ve vyšších dávkách má zachován antitrombotický efekt. Ačkoli má nimesulid velmi rychlý nástup účinku, díky vysoké solubilitě i dobrý analgetický a protizánětlivý účinek, jeho vedlejší účinky v konečném výsledku převažují nad všemi jeho výhodami. (62, 64)

Ve studiích byly embryotoxické a teratogenní účinky pozorovány pouze u králíků, avšak nikoli u potkanů, u kterých byla zaznamenána zvýšená úmrtnost v časném období po narození a negativní vliv nimesulidu na fertilitu potkanů. Z těchto poznatků vyplývá doporučení užívat nimesulid v prvních dvou trimestrech těhotenství pouze ze zvlášť závažných důvodů, ve třetím trimestru je kontraindikován. (45, 64)

Koxiby neboli COX-2 inhibitory mají obdobné indikace jako ostatní NSA, jejich výhodou oproti nim je větší šetrnost vůči gastrointestinálnímu traktu. V celém rozsahu dávek však neovlivňují agregaci trombocytů a nezvyšují tak riziko krvácení. (45) Mechanismus účinku spočívá stejně jako u nimesulidu v selektivní blokádě COX-2, což se zdálo výhodné z hlediska nežádoucí inhibice tvorby prostaglandinů a tím i eliminace jejich ochranného vlivu na žaludeční mukózu, která se u NSA projevuje především poruchami trávicího ústrojí. (45) Neexistuje ani evidence, která by, jak se předpokládalo, prokazovala, že mají nimesulid nebo koxiby nižší riziko nežádoucích projevů na plod. (54) Klinické studie bohužel ukázaly, že při inhibici COX-2 se mohou navíc vyskytnout i některé nepříznivé kardiovaskulární a renální důsledky. Tato rizika v rámci celé skupiny koxibů stoupají s délkou použití a velikostí dávky. (61)

Z pokusů na zvířatech vyplývá, že COX-2 hraje oproti COX-1 převažující úlohu během celého těhotenství, od ovulace až k porodu. Studie na zvířatech dále prokázaly určitá rizika pro plod, ale v současné době není zcela jasné, jakou mírou se právě selektivní inhibice podílí na možném nebezpečí teratogenního působení na plod, jelikož zkušenosti s použitím koxibů v těhotenství jsou omezené. (54)

Vzhledem k nejasnostem ohledně reprodukční toxicity a z důvodu absence směrnic, které by stanovovaly míru opatrnosti při předepisování COX-2 inhibitorů těhotným, nejsou tato léčiva doporučována v žádném stupni těhotenství. Dle SPC jsou kontraindikována jak u gravidních, tak u žen v reprodukčním věku neužívajících kontracepci. (59)

Pro celou skupinu NSA je bohužel stále nedostatek dat, a proto se většinou nedoporučují během gravidity užívat. Z tohoto důvodu tak není možné jednoznačně preferovat konkrétní účinnou látku této skupiny. Nejvíce dostupných informací máme pro ASA a ibuprofen, v každém případě je při užívání jakékoliv látky z NSA zapotřebí respektovat obecná pravidla týkající se celé skupiny - NSA lze jako antiflogistika při současném pravidelném monitorování plodu použít v prvním i druhém trimestru. Ve třetím trimestru by obecně neměla být podávána. Před použitím NSA jako analgetik je vždy upřednostňováno podání paracetamolu. V případě nutnosti podání léčiva se silným antipyretickým účinkem je ibuprofen jednoznačně preferován před kyselinou acetylsalicylovou. (46, 54)

4.2.4 Opioidní analgetika

Opioidní analgetika, někdy též analgetika-anodyna jsou indikována v případě střední a silné až kruté bolesti nebo při nezbytných chirurgických zákrocích během těhotenství. Jelikož všechna opioidní analgetika procházejí placentou, je nutné vyvarovat se při jejich podávání vyšším dávkám, zejména v období před porodem, či během něho. Snížením tonu dělohy a děložní motility mohou totiž některá silnější opioidní analgetika vést k prodloužení porodu. (47, 54)

V případě opioidních analgetik lze obecně považovat za bezpečné krátkodobé podávání (5-7 dní). V každém případě je nutné matku sledovat z hlediska tolerance léku a vyhnout se tak nežádoucím účinkům těchto léčiv. Zejména při parenterálním podání může docházet k bradykardii, dechové depresi, hypotenzi, snížené motilitě žaludku s následným nebezpečím aspirační pneumonie. (47)

Přesto opioidy nevedou k vrozeným anomáliím u plodu a ani při delším podávání nemají vliv na vývoj nervové soustavy plodu a novorozence. Hlavní nežádoucí účinek je především vznik fyzické závislosti a tolerance u matky a následně i u plodu. (45) Léky této skupiny mají navíc parasymptolytické účinky a mohou tedy nežádoucím způsobem ovlivnit peristaltiku těhotné ženy.

Většina údajů o bezpečnosti opioidních analgetik vychází především ze studií, kdy těhotné ženy užívaly vyšší dávky. Právě z důvodu nadužívání či pravidelného podávání opioidních analgetik, hrozí riziko vzniku závislosti a tolerance jak u matky, tak u plodu. Kromě existence rizika prodloužení porodu je tak novorozenec vystaven i riziku vzniku syndromu z odnětí - novorozenecký abstinenční syndrom. (54, 60)

Kodein

FDA kategorie: C

Kodein je podáván především u silnějších bolestí, kromě toho může být užíván také jako antitusikum. V České republice je kodein součástí především analgetických kombinací s NSA, paracetamolem či tramadolem. (57)

Metabolismus kodeinu za účasti cytochromu P450 může do jisté míry ovlivnit genetický polymorfismus. Kodein je v těle metabolizován prostřednictvím izoenzymu 2D6 CYP na aktivní metabolit - morfin. (60) Rychlost přeměny, výsledný účinek a také toxicita kodeinu jsou závislé na genetickém polymorfismu právě tohoto izoenzymu.

U tzv. pomalých metabolizátorů můžeme po podání kodeinu pozorovat sníženou až chybějící analgezií a naopak zvýšený výskyt jeho nežádoucích účinků. Naopak u osob s ultrarychlým metabolismem kodeinu a opiátů obecně je zvýšené riziko vzniku intoxikace u matky a plodu i při nízkých dávkách. Genetický polymorfismus (GP) 2D6 cytochromu P450 je v tomto případě etnicky velmi variabilní např. Dánsko, Finsko 1%, Řecko, Portugalsko 10% a Etiopie 30% výskyt GP CYP 2D6. To může mít za následek příznaky intoxikace opioidy u matky i u kojeného dítěte. (46)

V jednorázovém podání v terapeutické dávce by neměl vést ke vzniku kognitivních anomálií, přesto je jeho podání podle AISLP (Automatizovaný Informační Systém Léčivých Přípravků) v těhotenství kontraindikováno, zejména ve třetím trimestru. (45) Důvodem jsou rizika obecně platná pro opioidní analgetika popsána výše.

Tramadol

FDA kategorie: C

Přestože studie na zvířatech neprokázaly, že by měl tramadol v terapeutických dávkách teratogenní vliv na vývoj plodu, byly zjištěny jisté embryotoxické a fetotoxické účinky. (61) Tyto důkazy se týkaly především vysokých dávek tramadolu, které mohou ovlivnit vývoj orgánů, tvorbu kostí a míru neonatální mortality pozorované u potkanů a králíků. Přesné podrobnosti o jeho účincích na lidský plod nejsou natolik známy, aby bylo možné posoudit případné poškození u člověka a k dispozici je jen velmi málo zkušeností s užíváním tramadolu těhotnými ženami. (54)

Vzhledem k tomu, že tramadol prochází placentou, je třeba se vyvarovat jeho dlouhodobému podávání během těhotenství, které může vést ke zvýšené toleranci tramadolu u plodu a v důsledku čehož může novorozenec trpět příznaky z odnětí následkem návyku na tento opioid. (62) Pro použití v prvním trimestru nejsou dokumentována žádná data a jeho podávání se v tomto období nedoporučuje. Ve druhém a třetím trimestru jej lze podávat pouze po přísném zvážení poměru rizika a prospěchu léčby. (45) Použití tramadolu je tak limitováno pouze na podávání při porodu, kdy neovlivňuje kontraktilitu dělohy, a kdy se riziko rozvoje respirační deprese u novorozence zdá být nižší a klinicky nevýznamné, než je tomu u ostatních opioidů. (53, 54)

Dle zahraniční literatury lze tramadol v těhotenství podat jednorázově nebo krátkodobě. Ovšem dle SCP přípravků na českém trhu by pro nedostatek údajů o jeho bezpečnosti neměl být v graviditě podáván. (54, 59)

Rozdíly v indikacích a doporučeních konkrétní terapie během těhotenství v rámci FDA a SPC jsou patrné v každém případě, kdy je nutno gravidní ženě podat analgetikum. Ani v případě terapie bolesti hlavy tomu není jinak (Tab. 5) (53)

Fentanyl, alfentanil, sufentanil

FDA kategorie: C, D při dlouhodobém podávání nebo použití ve vysokých dávkách

Jedná se o vysoce lipofilní látky, které snadno a velmi rychle pronikají hematoencefalickou bariérou a tedy i placentou. Tyto látky podléhají značné redistribuci do tukové tkáně a mohou se tak později uvolňovat do oběhu a způsobit opožděný útlum CNS. (39)

V časných stádiích těhotenství fentanyl prochází přes placentu, nicméně neexistují žádná hlášení teratogenity v souvislosti s jeho užíváním. Studie u potkanů prokázaly určitou embryotoxicitu, sníženou fertilitu a zvýšenou fetální mortalitu, ale možné riziko pro člověka není známo. (54)

Jeho užívání v prvním trimestru či dlouhodoběji během těhotenství není téměř dokumentováno. Při chronické terapii fentanylem během gravidity byly u novorozenců hlášeny neonatální abstinенční příznaky. Jeho použití v porodnictví je dnes velmi běžné, podává se jak v intravenózní, epidurální, tak perorální analgetické formě. (61) Jelikož má fentanyl nízkou molekulovou hmotnost a vysokou rozpustnost v tucích, prochází velmi dobře kůží a používá se i ve formě transdermálních náplastí k tlumení bolesti silné intenzity. (65) Ačkoli je absorpční schopnost transdermálně podávaných léčiv zvýšena, je fentanyl (v terapeutických dávkách) v této formě relativně bezpečný. Studie prokázaly, že pokud je fentanyl používán k tlumení porodních bolestí, je riziko novorozenecké respirační deprese velmi nízké. (42, 54)

Při použití alfentanilu během porodu, byla popsána podobná tolerance u novorozenců jako v případě fentanylu. (54) Je-li při porodu alfentanil intravenózně aplikován, je s ohledem na citlivost dechového centra plodu k opioidům zapotřebí mít vždy připravené antidotum (naloxon). (59)

V České republice je sufentanil k dostání především jako injekční roztok určený k intravenózní či epidurální anestezii. (59) Bezpečnost intravenózně aplikovaného sufentanilu u těhotných žen dosud nebyla stanovena. Pro sufentanil jsou zatím výsledky studií publikovány v menší míře, ale prozatím se neobjevily žádné případy svědčící o jeho teratogenitě ani při podání v průběhu prvního trimestru. (54) Studie na zvířatech prokázaly embryocidní účinky, které však byly způsobeny s největší pravděpodobností v důsledku maternální toxicity. (61)

Sufentanil se v kombinaci s epidurálně podaným bupivakainem používá během porodních bolestí a vaginálního porodu. Kontrolovaná klinická hodnocení prokázala, že tato indikace nevyvolává nežádoucí účinky, které by mohly ovlivňovat stav matky nebo novorozence, ale je zapotřebí mít vždy, jako v předchozích případech, k dispozici antidotum. Intravenózní aplikace se však při porodu nedoporučuje. (42, 59)

Oxykodon

FDA kategorie: B, D při dlouhodobém podávání nebo použití ve vysokých dávkách

Oxykodon se používá perorálně, intravenózně nebo intramuskulárně k terapii bolesti vysoké intenzity např. při bolesti zad nebo osteoartróze, u kterých nebyla terapie NSA dostačující. (39) Přestože nedávno publikovaná data z observační studie uvádí zvýšené riziko pulmonální stenózy u plodu po expozici matky oxykodonem v prvním trimestru a posledním měsíci těhotenství, předchozí studie zvýšené riziko pro plod neprokázaly. (54)

Oxykodon prostupuje placentou do fetálního krevního oběhu, jeho dlouhodobé používání v těhotenství nebo jeho podání během porodu se nedoporučuje z důvodů obecně platných pro opioidní analgetika. V současnosti nemáme dostatek odpovídajících údajů o reprodukční toxicitě oxykodonu, jeho účincích na plodnost a o postnatálních důsledcích po intrauterinní expozici. (62)

Kontrolované reprodukční studie na zvířatech neprokázaly vznik kongenitálních malformací u potkanů a králíků ani při podání oxykodonu v dávkách vyšších, než jsou terapeutické dávky pro člověka. Dle SPC je možné oxykodon v těhotenství použít, je-li jeho indikace jednoznačně opodstatněná a nejsou-li k dispozici bezpečnější alternativy. (54)

Tabulka 5 Rozdíly terapie bolesti hlavy v těhotenství dle FDA a SPC

FDA kategorie	Bezpečné (kat. A, B)	Nutné posoudit výhodu podání s rizikem (kat. C)	Nevhodné nebo kontraindikované (kat. D, X)
AKUTNÍ MEDIKACE	Paracetamol	NSA v 1. trimestru	ASA
	NSA ve 2. trimestru		NSA ve 3. trimestru
	Oxykodon, opioidy		

Doporučení v ČR (dle SPC)	Bezpečné	Nutné posoudit výhodu podání s rizikem	Nedoporučeny, kontraindikace
AKUTNÍ MEDIKACE	Paracetamol	Ibuprofen ve 2. trimestru	Ibuprofen ve 3. trimestru
		ASA v 1. a 2. trimestru	ASA ve 3. trimestru
			Oxykodon

Zdroj: (53)

5. VLIV ANALGETIK NA PLOD

Ač je to už více než 50 let, co zaznamenala lékařská věda jednu z největších afér své historie, tzv. thalidomidovou katastrofu (1961), její dopad v podobě obav z užívání farmak v těhotenství je v podvědomí ještě dnes.

Ještě horší bylo zjištění, že thalidomid je teratogenní prakticky jen pro člověka a v dávce překračující terapeutické rozmezí. Tento fakt v podstatě znamenal, že neexistuje preklinický test, který by jeho vliv mohl odhalit. Důsledkem tohoto značně medializovaného případu jsou obavy lékařů i pacientek víceméně oprávněné. V současné době jsou výrobci na základě takovýchto zkušeností z minulosti opatrnější a preventivně uvádějí ve svých příbalových letácích téměř bez výjimky, že v těhotenství je preparát kontraindikován. (57)

Většina léků přestupuje krví přes placentární bariéru a nesou proto potenciální riziko nežádoucích účinků na plod. Kromě toho, i když jsou léky z hlediska teratogenity běžně testovány na zvířatech, výsledky těchto studií nejsou vždy použitelné pro člověka. Takovým příkladem je ASA, která je vysoce teratogenní u některých animálních pokusů, přičemž u člověka teratogenní vliv nemá nebo jen velmi malý. (34)

Jakým způsobem je tedy možné zjišťovat teratogenní působení léčiv, když žádný nový lék nesmí být testován u těhotných žen? Obvykle první upozorňují na rizika spojená s podáváním léku v těhotenství jednotlivé kazuistiky, na základě kterých vznikají později tzv. case-control a kohortní prospektivní studie. Dalším zdrojem získávání poznatků jsou metaanalýzy. Proto zjišťování vlivu léku na vývoj plodu je tedy nejen velmi náročný, ale i velmi zdoluhavý proces. A ani léčivo označené jako teratogen nevyvolá malformace u všech exponovaných jedinců.

Dosavadní zkušenosti ukazují, že je relativně málo léků, které můžeme označit za teratogenní. Na druhé straně je ovšem málo léků, o kterých můžeme s naprostou jistotou prohlásit, že jejich podání je v tomto období zcela bezpečné. (55)

Začátkem milénia se zabývalo niekoľik štúdií vedľajšími účinkami liečiv na plod. Data z týchto štúdií sú neustále podrobované prehľadnosciami a dochádza ke značnému rozporu vo výsledkoch u rôznych autorů. Výťažnosť dát je dosť odlišná a problém nachádzame zejména ve shromažďovaní anamnestických dát o užívaní konkrétneho lieku v gravidite. Jelikož mnohé ženy považujú voľne predajné lieky za neškodné, je ťažko zistiteľné, aký typ lieku, v akom období a po akú dlhú dobu bol vlastne užívaný.

5.1 *Předčasný uzavěr ductus arteriosus*

Ductus arteriosus (DA) neboli Botallova dučej je cėva vyskytujúca sa v embryofetálnom štádiu života, sloužící jako zkratka mezi plicní tepnou (plicnicí) a aortou. K plodu je okysličená krev z placenty přiváděna pupeční žilou, ale z celkového množství krve přicházející do plicní tepny, proudí pouze asi 10 % do plic plodu. K tomu, aby se zbylý podíl (až 90 %) krve nedostal do zatím ještě nevyvinutých a nefunkčních fetálních plic, slouží právě Botallova dučej (Obr. 6). Ta, jako jakási spojka zajišťuje, aby se většina okysličené krve, kterou při systole vypudí pravá srdeční komora, dostala z plicnice do sestupné části aorty a následně zásobovala důležité funkční a metabolické orgány plodu kyslíkem. Tímto způsobem krev obchází plicní řečiště s vysokým cévním odporem. (66)

K zachování průchodnosti DA v průběhu fetálního období až do porodu je důležitá zejména syntéza vazodilatačních prostaglandinů skupiny E, tromboxanu a cytokinů (67), ale bezprostředně po porodu dochází k poklesu jejich hladin a s prvním nádechem se v důsledku zvýšené koncentrace kyslíku v krvi novorozence způsobující vazokonstrikci, Botallova dučej obvykle spontánně uzavírá a následně zaniká. Problém nastává, pokud se ductus arteriosus uzavře ještě v době nitroděložního vývoje tedy dříve, než dojde k porodu. Jeho uzavření způsobí porušení fetálního krevního oběhu a plod je tak přímo ohrožen na životě. (7, 18)

Předčasný uzavěr DA může způsobit užívání COX inhibitorů, zejména nesteroidních analgetik během těhotenství a studie na zvířatech i na těhotných ženách toto riziko potvrdily. Uzavěr duktů byl pozorován jak po neselektivně, tak po selektivně působících NSA a jednoznačně souvisí s jejich inhibičním působením na cyklooxygenázu a tím i tvorbu prostaglandinů. Výskyt a závažnost předčasného uzavěru Botallovy dučeje se zdají být závislé na dávce a riziko se zvyšuje zejména při expozici plodu účinkům NSA v období mezi 24. a 30. týdnem gravidity. (68) V prvním a druhém trimestru nebyl tento nežádoucí účinek pozorován.

Zvýšené riziko konstrikce DA i po krátkodobém užívání NSA v pozdním těhotenství potvrdila metaanalýza z roku 2006, jejímž cílem bylo na základě systematického přezkoumání dat všech publikovaných studií z databází Medline, Embase a Cochrane zjistit, zda je užívání NSA v průběhu třetího trimestru těhotenství spojeno se zvýšeným rizikem předčasného uzavěru Botallovy dučeje. V případě krátkodobého užívání indometacinu v tomto období bylo riziko předčasného uzavěru DA až 15x vyšší v porovnání se skupinou žen, které užívaly placebo nebo jiné NSA. (69) V prosinci minulého roku byla zveřejněna zpráva popisující případ předčasného nitroděložního uzavěru DA s následkem postnatálního srdečního selhávání z důvodu užívání diklofenaku v těhotenství. (70)

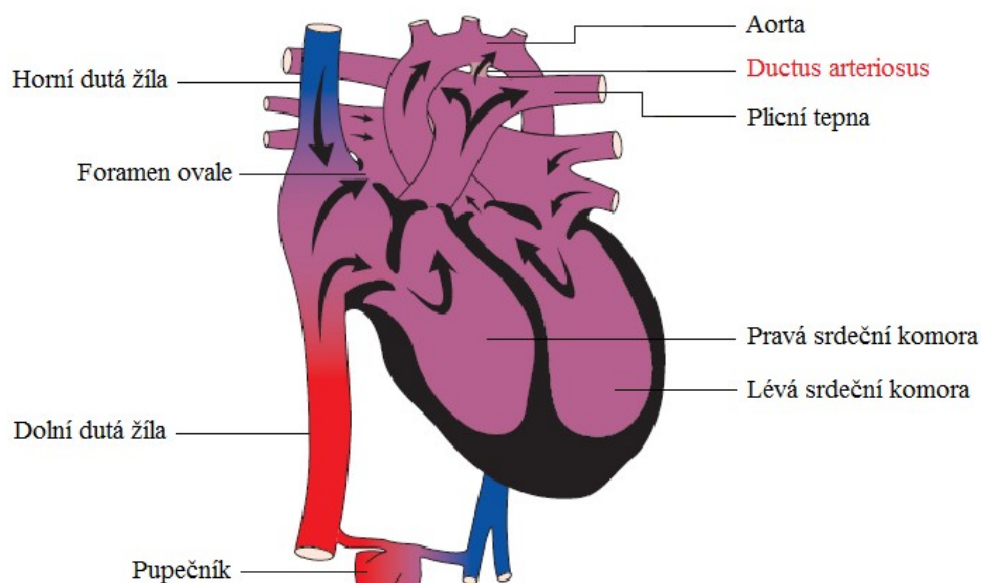
Riziko fetální toxicity v souvislosti s užíváním diklofenaku potvrdila i studie z roku 2011, vycházející z humánní studie placentární perfuze, která pomocí transplacentárních kinetických faktorů predikuje, že ačkoliv je přestup do plodu a fetální plazmatická koncentrace diklofenaku v porovnání s ostatními NSA mnohem nižší, je riziko konstrikce DA v jeho případě 6x vyšší. (71)

V důsledku nitroděložního uzavření DA však může dojít k velmi vážnému poškození plodu, týkající se zejména pravého srdce a plicní cirkulace. Nejčastěji se setkáváme s pravostranným selháním srdce, v důsledku kterého dochází k hypertrofii pravé srdeční komory, což se projeví plicní hypoperfuzí, v některých případech vedoucí i ke smrti plodu. (72) Z důvodu fetální hypoxie a hypoperfuzních poruch způsobených uzavěrem DA, alteruje průtok krve CNS a může způsobit intraventrikulární krvácení. Postnatálně se může projevit novorozenecká plicní hypertenze spojená s vysokou mortalitou a morbiditou. Příznaky neonatální respirační insuficience pozorujeme většinou těsně po porodu, kdy dominuje cyanóza a hypotenze, přestože je novorozenec normálně vyvinutý.

Naopak v případě perzistujícího ductus arteriosus, který se často vyskytuje u nedonošených novorozenců, se NSA indikují k jeho farmakologickému uzavření. V této indikaci patří mezi nejčastěji užívané NSA indometacin a ibuprofen. (73)

Uvedené případy a doprovodné literatury ukazují potenciální fetální a neonatální komplikace vyplývající z prenatálního uzavření DA v souvislosti s užíváním NSA během těhotenství. Z důvodu těchto nežádoucích vaskulárních účinků na plod jsou všechna NSA ve třetím trimestru gravidity kontraindikována. (54)

Obrázek 6 *Fetální krevní oběh v srdci*



Zdroj: (66)

Okysličená krev se z placenty dostává přes pupečník, resp. pupečnickovou žílu do plodu a dolní dutou žílou je přiváděna do pravé srdeční síně, odkud se otvorem v přepážce mezi síněmi (foramen ovale) dostane do síně levé. Odtud je až 90 % okysličené krve směřováno prostřednictvím ductus arteriosus do aorty a velkého fetálního krevního oběhu a obchází tak nefunkční plíce plodu. (7)

5.2 Kryptorchismus a následná neplodnost

Již v embryonálním období se u plodu mužského pohlaví vyvíjejí základy pohlavních žláz (varlat), které jsou uloženy v zadní břišní stěně. Jejich funkce spočívá v produkci mužských hormonů, zejména testosteronu a v neposlední řadě jsou místem vzniku mužských pohlavních buněk - spermií. (2) Na konci 7. fetálního měsíce varlata pozvolna sestupují břišní dutinou do šourku (šourku). Známkou zralosti plodu je přítomnost obou varlat v šourku, pokud však dojde k poruše sestupu varlat, častěji jen jednoho varlete, hovoříme o tzv. kryptorchismu (Obr. 6), který je v současnosti nejčastější vrozenou vadou mužského pohlavního systému. (7) Produkce spermií a jejich dozrávání vyžaduje teplotu nižší (32°C) než je teplota uvnitř těla (37°C), proto je sestup varlat do šourku mimo tělo nutný. Komplikací je nejen porucha spermatogeneze, ale také vyšší výskyt testikulárních karcinomů.

V případě oboustranného kryptorchismu vzniká sterilita, jelikož zůstávají-li varlata v břišní oblasti, spermatické buňky se v důsledku vyšší teploty ničí. Bohužel i u pacientů s jedním sestoupným varletem je fertilita snížena až o 40 %. (2)

V současné době se za jednu z možných příčin nárůstu reprodukčních poruch u mužů považují látky schopné narušovat endokrinní systém a hormonální komunikaci mezi buňkami organismu tzv. endokrinní disruptory. (74)

Podle evropské studie publikované roku 2010 v Human Reproduction, na které se podílel tým dánských, finských a francouzských biologů pod vedením Henrika Lefferse z nemocnice Rigshospitalet v Kodani (75), jsou takovými látkami i analgetika užívaná během gravidity, konkrétně se jedná o paracetamol, kyselinu acetylsalicylovou a ibuprofen. Této klinické studie se zúčastnilo téměř 1500 žen z Finska a více než 800 žen z Dánska. Výsledky naznačují, že stoupající četnost vrozeného kryptorchismu může souviset právě s konzumací těchto analgetik. Během studie se ukázalo, že ženy, které v průběhu těhotenství užívaly víc než jeden lék proti bolesti, mají v porovnání s ženami, které neužívaly žádná analgetika sedmkrát vyšší pravděpodobnost porodit syna s vrozeným kryptorchismem.

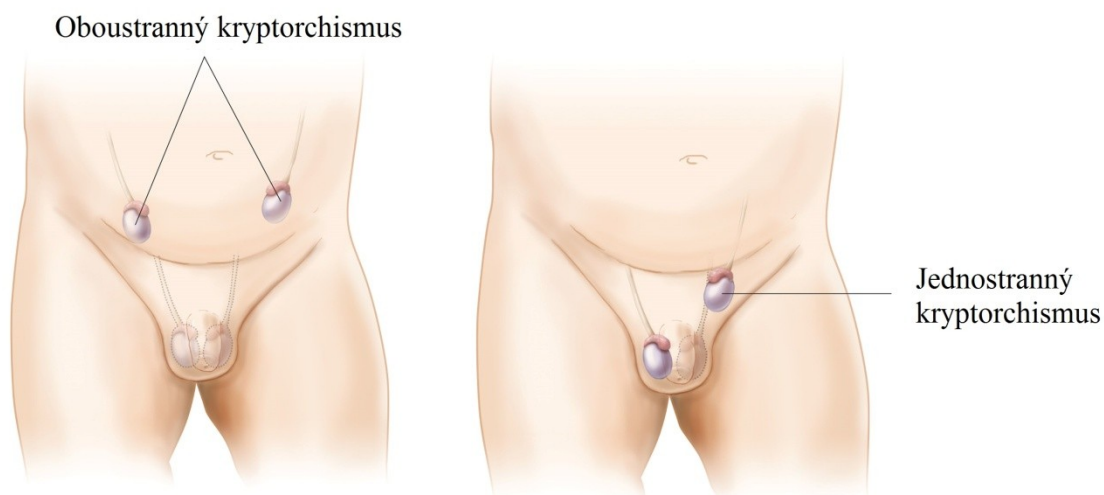
Nejrizikovějším obdobím je především druhý trimestr, kdy se riziko kryptorchismu při užití paracetamolu více než zdvojnásobuje. Ibuprofen a ASA zvyšují riziko na čtyřnásobek. Při použití více než jednoho analgetika v druhé třetině těhotenství stoupá riziko kryptorchismu až šestnáctkrát. (75)

Další studie z roku 2013, provedená na francouzské univerzitě v Rennes, která použila in vitro systém založený na kultuře humánních fetálních varlat a jejich vystavení lékům proti bolesti (paracetamol, indometacin, ASA) potvrdila, že analgetika v koncentracích odpovídajícím terapeutickým dávkám způsobují u plodu endokrinní poruchy varlat. (76)

Také výsledky prospektivní kohortové studie The Generation R Study z roku 2012, které se zúčastnilo přes 3000 žen, potvrzují souvislost se zvýšenou prevalencí kryptorchismu u novorozenců, při užívání analgetik a zejména paracetamolu v průběhu druhého trimestru, zatímco během prvního a třetího trimestru nebyla žádná spojitost s užíváním těchto léčiv pozorována. (77)

Doprovodné studie na zvířatech (Kristensen et al. 2011) prokázaly, že paracetamol (a to i při nízkých koncentracích) a další analgetika podaná gravidním samicím narušují endokrinní systém a snižují produkci testosteronu ve varlatech plodu na polovinu. (78)

Obrázek 7 Kryptorchismus



Zdroj: (79)

Jedná se o poruchu sestupu varlat/varlete, podle toho oboustranný/jednostranný kryptorchismus. Jde o častou anomálii, která může v dospělosti vést ke snížené fertilitě, v případě oboustranného kryptorchismu k neplodnosti.

5.3 Schizofrenie

Schizofrenie, ve volném překladu „rozštěp mysli“, je závažná duševní porucha dosud neznámé etiologie, postihující zejména emocionální část psychiky a to nejčastěji v období pozdní adolescence a rané dospělosti. Na jejím vzniku se mohou podílet jak genetické predispozice, tak vlivy vnějšího prostředí působící na vývoj jedince včetně komplikací během těhotenství, porodu i po něm.

V souvislosti s předpokladem, že poruchy centrálního nervového systému, které vznikly v průběhu fetálního období, mohou v dospělosti vyvolat schizofrenii, zkoumali dánští a američtí vědci v čele s Erikem L. Mortensenem souvislost mezi těmito poruchami a užíváním analgetik během těhotenství. Výsledky této mezinárodní studie byly publikovány koncem roku 2004 v odborném časopise British Journal of Psychiatry. (80)

Cílem této studie bylo především objasnit domněnku, že prenatální expozice lékům proti bolesti může negativně působit na vývoj nervové soustavy plodu, což vede ke zvýšenému riziku vzniku schizofrenie. Na základě dat z Copenhagen Perinatal Cohort a Danish Psychiatric Central Register studovali příčinný vztah mezi analgetiky užívanými v těhotenství a pozdějším rozvojem schizofrenie, přičemž účinek prenatální expozice byl upraven v závislosti na výskytu schizofrenie v anamnéze rodičů, přítomnost virové infekce během druhého trimestru, doprovodnou medikamentózní léčbu a komplikace v těhotenství i sociální postavení a věk rodičů. Zohledňovaná skupina analgetik byla velmi heterogenní a obsahovala jak analgetika vázaná na recept, tak volně prodejná, nebylo tak možné rozlišit ani to, zda byla užívána k terapii horečky či bolesti. (80)

Výsledky ukázaly, že v rizikovém souboru 7 999 jedinců bylo nalezeno 116 případů schizofrenie. Prenatální expozice plodu analgetiku ve druhém trimestru, což je doba, kdy je nezralý mozek plodu zvláště citlivý na řadu vnějších vlivů, byla spojena s až čtyřnásobně zvýšeným rizikem pozdějšího vzniku schizofrenie. (80)

V každém případě je nezbytně nutné provést další rozsáhlé studie, než bude užívání analgetik v průběhu těhotenství přidáno do seznamu prokázaných rizikových faktorů pro vznik schizofrenie.

V roce 2010 byla v rámci kohortové studie ALSPAC, jejímž cílem bylo prozkoumat vztah mezi užíváním ASA a jiných analgetik v graviditě a výskytem psychických poruch v pozdějším věku zaznamenána skutečnost, že užívání léčiv interferujících s tvorbou prostaglandinů během těhotenství může mít vliv na riziko vzniku schizofrenie. V případě užívání paracetamolu nebylo toto riziko potvrzeno. (81)

5.4 Leukémie

Leukémie je zhoubné onemocnění hematopoetického systému a zároveň je v současnosti jednou z nejčastějších maligních infekcí u dětí diagnostikovaných již v prvním roce života. Představuje asi třetinu všech zhoubných nádorových onemocnění vyskytující se v dětském věku, přičemž akutní formy leukémie se vyskytují v 95 % případů. (82)

O rozvoji akutní leukémie u dětí matek, které během těhotenství užívaly léky proti bolesti, se nejčastěji hovoří v souvislosti s prenatální expozicí metamizolu (dipyronu).

Jeho užívání v průběhu těhotenství je rozšířené zejména v jižní a střední Americe, kde je metamizol k dispozici jako levné a volně prodejné analgetikum. V roce 2001 data ze studie vedené Fredem E. Alexanderem, vycházející z předpokladu, že vznik leukémie u dětí je pravděpodobně iniciován již v děloze v důsledku působení vnějších vlivů chemického charakteru, tuto hypotézu potvrdila. Užíváním metamizolu během těhotenství může způsobit poškození a rekombinaci genu MLL, jež je možnou příčinou vzniku akutní dětské leukémie. (83) Výsledky této studie se však nestaly dostatečně průkaznými, nebyly potvrzeny jinými autory a byly tak prezentovány s velkou opatrností.

V roce 2010 byla zveřejněna studie odhalující vliv genetického polymorfismu N-acetyltransferázy 2 (NAT2), enzymu podílejícího se na biotransformaci (fázi detoxikace metabolitu) metamizolu, na vznik leukémie. Výsledky ukázaly, že v případě gravidních žen, které jsou tzv. pomalými acetylátory může riziko vzniku dětské leukémie stoupat i bez ohledu na prenatální expozici plodu metamizolu v průběhu těhotenství. (84)

V British Journal of Cancer byla v roce 2011 publikována studie hledající pod záštitou Children's Oncology Group souvislost mezi použitím analgetik během těhotenství a vznikem leukémie u dětí. Jedná se o dosud největší studii dětské leukémie vycházející z dostupných informací o genu MLL. Ačkoliv byly hodnoceny různé druhy analgetik, nebyly zohledňovány výše jejich dávek. Z výsledků je patrné, že tato studie nezjistila žádný významný vztah mezi použitím analgetik obecně, zejména analgetik nevázaných na předpis, a rizikem dětské leukémie. (85)

5.5 Astma

Astma je chronické zánětlivé onemocnění postihující dýchací cesty, především průdušky, při kterém dochází k jejich zúžení. Ve většině případů vzniká astma v důsledku alergie. Astma patří mezi nejčastější chronická onemocnění dětského věku (více než 10 %) a v posledních deseti letech zaznamenali lékaři jeho velký nárůst i v rámci celé populace.

Dle četných studií z posledních let se diskutuje o možné příčinné souvislosti mezi užíváním paracetamolu (PCT) v těhotenství a vznikem astmatu u dětí. Tyto znepokojující závěry, že právě paracetamol, jenž je deklarován jako jedno z nejbezpečnějších analgetik, které užívá až 50 % gravidních žen, může podílet na vzniku astmatu a dalších alergických onemocnění, se staly hlavní tématem pro další studie.

Mechanismus negativního účinku by mohl pravděpodobně spočívat v metabolismu paracetamolu, díky němuž se snižuje hladina antioxidačního redukovaného glutathionu. Deplece této látky způsobuje poškození prenatálně nevyvinutých plic plodu, což vede k rozvoji zánětu a tendenci k bronchokonstrikci. (86)

V posledních letech se několik epidemiologických studií zabývalo vlivem paracetamolu, zejména v pokročilém těhotenství, na vznik dýchacích potíží a astmatu v pozdějším věku dítěte a zvýšením hladiny imunoglobulinu E (IgE), který hraje hlavní úlohu při vzniku alergií. (86)

Toto tvrzení potvrdila i britská longitudinální studie ALSPAC, které se zúčastnilo 9 400 těhotných žen. U dětí, jejichž matky užívaly PCT v rozmezí od 20. - 32. týdne gravidity, vedl ke zvýšenému riziku hvízdavého dýchání (tzv. wheezing) a astmatu u dětí ve věku 3-7 let. Z výsledků vyplývá, že užívání PCT v pozdním těhotenství může způsobit dušnost, astma a zvýšení hodnot IgE u dětí školního věku. (87)

Další studie pod vedením Seifa Shaheena (The London School of Medicine and Dentistry) zveřejněná v Journal of Allergy and Clinical Immunology také potvrdila stávající podezření o vlivu PCT na vznik alergií a astmatu. Jeho tým však zjistil podstatný fakt, že následky působení paracetamolu závisejí na alelách genů, které se podílejí na tvorbě molekul s antioxidačním účinkem. Jednou z nich je i alela genu pro glutathion transferázu (GSTP1 A 105G). A právě genetický polymorfismus GST může zvyšovat riziko vzniku astmatu, jelikož ovlivňuje konjugační aktivitu glutathionu, uplatňující se vedle paracetamolu také u detoxikace nejrozumnějších škodlivin. Z výsledku je patrné, že na výsledném efektu působení paracetamolu na vznik astmatu a alergií se výrazně podílí i soubor genetické informace jedince. (88)

V newyorské studii z roku 2010 bylo sledováno 1442 těhotných žen, z nichž 34 % paracetamol užívalo. V 5 letech měly děti matek s prenatální expozicí paracetamolu častější známky astmatu ve srovnání s dětmi, které nebyly jeho působení vystaveny vůbec. Výše rizika vzniku astmatu odpovídá počtu dní intrauterinní expozice paracetamolu a to zejména v období 2. a 3. trimestru. (89)

V témže roce publikoval Seif Shaheen a jeho tým v International Journal of Epidemiology další poznatky týkající se tohoto tématu a předložil důkazy vyvracející tvrzení předešlých studií na základě skutečnosti, že předložené výsledky spojující prenatální expozici PCT se vznikem astmatu nezohledňovaly potenciální behaviorální faktory vedoucí k jeho užívání. Ve svých závěrech poukazuje na fakt, že v žádné z těchto studií nebyly brány v úvahu výše dávek ani to, zda byl PCT podáván dítěti také v postnatálním období a v následujících letech. (90)

Poslední studie z roku 2013 vycházející z dat švédských národních registrů a analyzující možnost zvýšeného rizika užívání PCT a jiných NSA v souvislosti s výskytem astmatu u dětí, tuto skutečnost nepotvrdila. (91)

Podezření, že užívání paracetamolu během těhotenství vede ke vzniku astmatu, vycházejí především z epidemiologických studií, které v mnoha případech poskytují konfliktní data, na jejichž základě není možné s jistotou říci, zda je užívání paracetamolu v těhotenství bezpečné či nikoli.

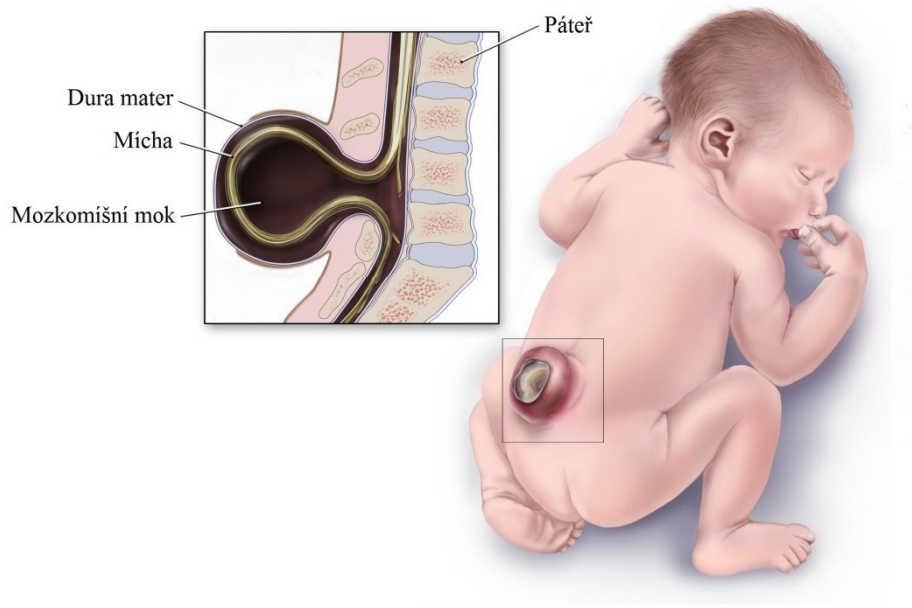
5.6 *Spina bifida*

Nervová soustava se u člověka vyvíjí jako jedna z prvních, přičemž v průběhu 25 dnů po oplození se vytváří neurální trubice, z níž později vzniká mozek a mícha. V důsledku nesprávného vývoje této trubice, kdy nedochází úplnému uzavěru páteřního kanálu, zejména v lumbální a sakrální krajině, vznikne tzv. spina bifida - rozštěp páteře. Tento vrozený defekt vznikající v embryonálním období patří k nejčastějším vývojovým vadám páteře. Spina bifida se objevuje zhruba u dvou dětí z každého tisíce živě narozených, ale přesné příčiny nejsou dosud zcela známy. Předpokládá se vliv genetických faktorů a vnější vlivy životního prostředí. (7)

V dubnu roku 2011 byla v *American Journal of Obstetrics and Gynecology* zveřejněna studie zkoumající vliv opioidních analgetik na výskyt kognitivních malformací, které významně přispívají k novorozenecké morbiditě a mortalitě, u dětí, jejichž matky před početím nebo v průběhu časného těhotenství užívaly tato léčiva. Cheryl S. Broussard, PhD z národního centra prevence vrozených vad a mentálních postižení v Atlantě a její kolegové analyzovali data z národní populační studie z let 1997-2005 a prokázali souvislost mezi terapií opioidy v rané fázi těhotenství a vznikem kognitivní vad, včetně hydrocefalu, defektů srdečního septa a rozštěpu páteře. Jejich studie zahrnovala více než 17 000 dětí s vrozenými malformacemi, které se narodily matkám, užívajícím opioidní analgetika bez ohledu na výši dávky, v době před otěhotněním a v prvním trimestru. Z průzkumů vyplývá, že nejčastěji užívanými opioidy jsou kodein, hydrokodon a oxykodon. V souvislosti s předchozími šetřeními byl zjištěn významný vztah mezi jejich užíváním v rozmezí jednoho měsíce před a tří měsíců po početí a vznikem rozštěpu páteře. (92)

Koncem roku 2013 byly v americkém *Obstetrics and Gynecology* zveřejněny výsledky studie užívání opioidů v prekoncepčním období a zvyšující se riziko defektů neurální trubice. Yazdy se svým týmem použila data z kontrolní studie, která započala v roce 1976 a stále pokračuje pod záštitou Bostonské univerzity. Tato studie se zaměřila především na údaje z let 1998-2010. Klíčovým zjištěním této studie bylo, že u žen užívajících opioidní analgetika před početím nebo během prvních dvou měsíců těhotenství je 2x větší pravděpodobnost vzniku rozštěpu páteře a jiných defektů neurální trubice, než u žen které v tomto období opioidy neužily. Výsledky poukazují na riziko terapie opioidů zejména u žen ve fertilním věku, kdy může nevědomě dojít k poškození plodu v důsledku této medikace. Podrobnosti o účincích jednotlivých opioidních analgetik vyžadují další zkoumání. (93)

Obrázek 8 Spina bifida



Zdroj: (94)

Spina bifida je typem vrozené vady neurální trubice, která může u plodu vznikat už v čase, kdy žena ještě neví, že je gravidní. Ve většině případů vzniká rozštěp páteře v bederní a sakrální oblasti, kde obratle tvořící míšní páteřní kanál nejsou plně vytvořeny a vzniká mezi nimi otvor, kterým může část míchy vyčnívat.

6. Závěr

Ačkoli jsou analgetika v průběhu těhotenství jednou z nejužívanějších skupin léčiv, je v současné době velmi obtížné určit, která z nich můžeme považovat za bezpečná a která mohou představovat riziko pro plod. Dokonce i v případě paracetamolu, který je všeobecně považován za bezpečné analgetikum se objevují studie naznačující opak.

Z etických důvodů se neprovádějí klinické studie na těhotných ženách, proto se potýkáme se zcela nedostatečnými informacemi a omezeným množstvím epidemiologických dat, týkající se nejen jejich bezpečnosti, ale i účinnosti v jednotlivých fázích těhotenství. Výsledky studií se zvířaty lze brát pouze orientačně, jelikož je velmi obtížné aplikovat stejná data na člověka. V rámci výzkumu tak nelze přesně určit, jak bude konkrétní léčivo působit na plod a jeho účinek můžeme jen předpokládat.

V posledních letech se chrání farmaceutické společnosti v souhrnech údajů o přípravku doporučením „přípravek lze podávat pouze v případech, kdy potenciální přínos pro matku převažuje nad potenciálním rizikem pro plod“ či této formulaci podobná neurčitá tvrzení. Racionální použití by tak měl vždy posoudit lékař, znalý stavu své těhotné pacientky.

Škodlivé působení léčiva na plod se může projevit v každém období těhotenství. Z dostupných informací je patrné, že plod nejvíce ohrožen v průběhu organogeneze, tedy mezi třetím a dvanáctým týdnem po početí, kdy nejčastěji dochází ke vzniku vrozených malformací. Ve druhém a třetím trimestru mohou léčivé přípravky působit toxicky na tkáň plodu a nežádoucím způsobem ovlivnit jeho růst a funkční vývoj. Podávání léků před porodem může nepříznivě ovlivnit jak průběh porodu, tak i zdárný vývoj novorozence.

Vždy je důležité při odhadu rizika použití léčiv u těhotných žen zvážit délku terapie ve vztahu ke stupni těhotenství, charakter léčiva a jeho prostup placentou a v neposlední řadě také jeho dávku. Přitom je důležité vzít v úvahu určité změny ve farmakokinetice léku v důsledku změn provázejících graviditu.

7. Seznam tabulek

Tabulka 1: Období vývoje jednotlivých orgánových soustav	19
Tabulka 2: Fyziologické změny během těhotenství a jejich důsledky na hladiny léků ..	26
Tabulka 3: Přehled nejdůležitějších substrátů jednotlivých izoform cytochromu P	29
Tabulka 4: Kategorizace léků z hlediska bezpečnosti u těhotných žen (FDA)	43
Tabulka 5: Rozdíly terapie bolesti hlavy v těhotenství dle FDA a SPC	57

8. Seznam obrázků

Obrázek 1: Transport vyvíjejícího se embrya vejcovody do dělohy.....	12
Obrázek 2: Plod v děloze.....	17
Obrázek 3: Citlivost zárodku a plodu v různých stádiích vývoje vůči působení léčiv ...	20
Obrázek 4: Placenta.....	21
Obrázek 5: Přizpůsobení bederních obratlů v průběhu těhotenství	39
Obrázek 6: Fetální krevní oběh v srdci.....	61
Obrázek 7: Kryptorchismus	63
Obrázek 8: Spina bifida	67

9. Použitá literatura

- (1) ČEPICKÝ, Pavel. *Gynekologie pro všeobecné praktické lékaře*. Praha: Raabe, 2012, s. 100-118. Ediční řada pro všeobecné praktické lékaře.
- (2) WEISS, Petr. *Sexuologie*. Vyd. 1. Praha: Grada, 2010, 125-127, 295-297.
- (3) ROZTOČIL, Aleš. *Moderní porodnictví*. 1. vyd. Praha: Grada, 2008, s. 85-100.
- (4) LANGMEIER, Miloš. *Základy lékařské fyziologie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2009, s. 189-199.
- (5) MACKŮ, František a Evžen ČECH. *Porodnictví: pro střední zdravotnické školy*. 1. vyd. Praha: Informatorium, 2002, s. 37-46.
- (6) SADLER, T. *Langmanova lékařská embryologie*. 1. české vyd. Praha: Grada, 2011, s. 46-119.
- (7) VACEK, Zdeněk. *Embryologie: učebnice pro studenty lékařství a oborů všeobecná sestra a porodní asistentka*. 1. vyd. Praha: Grada, 2006, s. 33-86.
- (8) Těhotenství týden po týdnu. In: *Babyweb* [online]. [cit. 2014-03-03]. Dostupné z: http://www.babyweb.cz/sites/bwcz/files/styles/article_teaser_prefered/public/media/Fotografie%20fotobanka/iStock/1_tt_web.jpg
- (9) MERZ, Eberhard. *Ultrasound in obstetrics and gynecology*. 2. ed. fully rev. Stuttgart: Thieme, 2005, s. 43-46.
- (10) LONG, Maxine. *Rodinná encyklopedie medicíny a zdraví*. 1. vyd. Čestlice: Rebo Productions, 1999, s. 600-601, 825-831.
- (11) BRECKWOLDT, Meinert. *Gynekologie a porodnictví*. 1. vyd. Martin: Osveta, 1997, s. 41-107.
- (12) VAŠUT, Karel a Evžen ČECH. *Léčiva v těhotenství: [vliv léků a vitamínů na zdravý vývoj plodu]*. Vyd. 1. Brno: Computer Press, 2007, s. 7, 42-45, 78-97.
- (13) CIBULA, David, Milan R HENZL a Jaroslav ŽIVNÝ. *Základy gynekologické endokrinologie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2002, s. 151-169.
- (14) BLACKBURN, Susan Tucker. *Maternal, fetal, a clinical perspective*. 3rd ed. St. Louis, Mo: Saunders Elsevier, 2007, s. 70-107.
- (15) JELÍNEK, Richard, et al. *Histologie embryologie*. Praha: Univerzita Karlova [online]. [cit. 2014-03-03]. Dostupné z: <http://old.lf3.cuni.cz/histologie/materialy/doc/skripta.pdf>, s. 214-219.
- (16) SEDLÁČKOVÁ, Miroslava, Ing. Ladislav ILKOVICS: *Mikroskopická anatomie. Multimediální podpora výuky klinických a zdravotnických oborů :: Portál Lékařské fakulty Masarykovy univerzity* [online] 17.5.2006, poslední aktualizace 3.11.2011 [cit. 2014-03-03] Dostupný z: http://www.med.muni.cz/histol/MedAtlas_1/maatlas.html

- (17) Composition of Amnion Tissue. In: *Snoasis Medical* [online]. 2009 [cit. 2014-03-3]. Dostupné z: <http://www.snoasismedical.com/images/Fetus.jpg>
- (18) TROJAN, Stanislav. *Lékařská fyziologie*. 4. vyd. přepr. a dopl. Praha: Grada Publishing, 2003, s. 509-531.
- (19) MALÍČKOVÁ, Karin. Fyziologické těhotenství. *Pharma news*. 2005, č. 2. Dostupné z: http://www.pharmanews.cz/2005_02/tehoten.htm
- (20) KACÍŘOVÁ, Ivana a Milan GRUNDMANN. Léky a těhotenství. *Klinická farmakologie a farmacie*. Olomouc: Univerzita Palackého, 2007, roč. 21, č. 3-4, s. 137-143.
- (21) Léčiva a těhotenství. In: *SOLUTIO* [online]. 2011 [cit. 2014-03-03]. Dostupné z: <http://www.address.cz/data/www.medon-solutio.cz/online2011/files/64.jpg>
- (22) PAŘÍZEK, Antonín. *Porodnická analgezie a anestezie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2002, s. 51-64, 363-379.
- (23) GANAPATHY, V a P PRASAD. Role of transporters in placental transfer of drugs. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2005-09-01, vol. 207, issue 2, s. 381-387.
- (24) ROKYTA, Richard. *Fyziologie: pro bakalářská studia v medicíně, přírodovědných a tělovýchovných oborech*. 1. vyd. Praha: ISV nakladatelství, 2000, s. 213-229.
- (25) CECKOVA-NOVOTNA, Martina, Petr PAVEK a Frantisek STAUD. P-glycoprotein in the placenta: Expression, localization, regulation and function. *Reproductive Toxicology*. 2006, vol. 22, issue 3, s. 400-410.
- (26) HÁJEK, Zdeněk. Základní principy farmakoterapie v těhotenství: Farmakoterapie v těhotenství. *Moderní gynekologie a porodnictví*. Praha: Levret, 2004, roč. 13, č. 2, s. 152-155.
- (27) GRUNDMANN, Milan. Změny farmakokinetiky v těhotenství a jejich klinický význam I. *Interní medicína pro praxi*. Konice: Solen, 2000, roč. 2, č. 3, s. 47-48.
- (28) PRAUSNITZ, Mark R a Robert LANGER. Transdermal drug delivery. *Nature Biotechnology*. 2008, vol. 26, issue 11, s. 1261-1268.
- (29) KOREN, Gideon. Pharmacokinetics in pregnancy; clinical significance. *Journal de la thérapeutique des populations et de la pharamcologie clinique*. 2011, vol. 18, issue 3, s. e523-e527.
- (30) THOULON, J.-M. a Robert LANGER. Petits maux de la grossesse. *EMC - Gynécologie-Obstétrique*. 2005, vol. 2, issue 3, s. 227-237.
- (31) DAWES, Matthew a Philip J. CHOWIENCZYK. Pharmacokinetics in pregnancy. *Best Practice*. 2001, vol. 15, issue 6, s. 819-826.
- (32) VLČEK, Jiří a Daniela FIALOVÁ. *Klinická farmacie*. Praha: Grada. 2010, s. 59-67,
- (33) MARTÍNKOVÁ, Jiřina. *Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů*. Praha: Grada. 2007, s. 29-54.

- (34) KOUCKÝ, M a P ČEPICKÝ. Farmakoterapie v těhotenství. *Moderní gynekologie a porodnictví*. Praha: Levret, 2003, č. 2, s. 278-284.
- (35) GUYTON, Arthur C a John E HALL. *Textbook of medical physiology*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006, s. 1011-1023.
- (36) LUCAS, Sylvia. Medication use in the treatment of migraine during pregnancy and lactation. *Current Pain and Headache Reports*. 2009, vol. 13, issue 5, s. 392-398.
- (37) VLČEK, J. Lékové interakce z pohledu klinického farmaceuta. *Practicus*, 2009, č. 8, s. 10-15.
- (38) FEGHALI, Maisa N. a Donald R. MATTISON. Clinical Therapeutics in Pregnancy. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2011, vol. 2011, s. 1-13.
- (39) LINCOVÁ, Dagmar a Hassan FARGHALI. *Základní a aplikovaná farmakologie*. 2., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén, 2007, s. 598-615.
- (40) KVĚTINA, Jaroslav, Josef HERINK a Marie VOPRŠALOVÁ. *Farmakologie pro farmaceuty*. Vyd. 1. Brno: Veterinární a farmaceutická univerzita, 2003, s. 14.
- (41) MYLLYNEN, P, P PIENIMAKI a K VAHAKANGAS. Human placental perfusion method in the assessment of transplacental passage of antiepileptic drugs. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2005-09-01, vol. 207, issue 2, s. 489-494.
- (42) KUMAR, Manoj, Bosco PAES a K VAHAKANGAS. Epidural Opioid Analgesia and Neonatal Respiratory Depression. *Journal of Perinatology*. 2003, vol. 23, issue 5, s. 425-427.
- (43) Fetální metabolismus a ovlivnění plodu/novorozence léky. In: *Porodnice.cz* [online]. [cit. 2014-03-03]. Dostupné z: <http://lekari.porodnice.cz/fetalni-metabolismus-ovlivneni-plodunovorozence-leky>
- (44) SOOD, B. G., M. LULIC-BOTICA, K. A. HOLZHAUSEN, S. PRUDER, H. KELLOGG, V. SALARI a R. THOMAS. The Risk of Necrotizing Enterocolitis After Indomethacin Tocolysis. *PEDIATRICS*. 2011-07-01, vol. 128, issue 1, e54-e62.
- (45) KOSTIUK, Pavel. Léčba bolesti a horečky v těhotenství a laktaci. *Edukafarm Farmi news*, 2011, roč. 8, č. 2, s. 10-11.
- (46) KENNEDY, Debra. Analgesics and pain relief in pregnancy and breastfeeding. *Australian Prescriber*. 2011, vol. 34, issue 1, s. 8-10.
- (47) NOSKOVÁ, Pavlína. Léčba bolesti během gravidity a laktace. *Medicina pro praxi*. 2011, roč. 8, č. 9, s. 370-373.
- (48) PAVLÍČEK, Petr. Léčba bolesti. *Sestra*. 2009, roč. 19, č. 2, s. 41-43.
- (49) Teeth and pregnancy. In: *Better health channel* [online]. 2013 [cit. 2014-03-03]. Dostupné z: http://www.betterhealth.vic.gov.au/bhcv2/bhcarticles.nsf/pages/Teeth_and_pregnancy
- (50) ALPANTAKI, Kalliopi. Pregnancy-related low back pain. *Hippokratia*. 2011, vol. 15, issue 3, s. 205-210.

- (51) Curvier spines aid pregnant women. In: *BBC news* [online]. 2007 [cit. 2014-03-03].
Dostupné z:
http://newsimg.bbc.co.uk/media/images/44294000/gif/_44294605_monkey_chimp_416.gif
- (52) TORELLI, Paola, G. ALLAIS a G. C. MANZONI. Clinical review of headache in pregnancy. *Neurological Sciences*. 2010, vol. 31, issue 1, s. 55-58.
- (53) MARKOVÁ, Jolana a Alena LINHARTOVÁ. Léčba migrény během gravidity a kojení. *Neurologie pro praxi*. Konice: Solen, 2010, roč. 11, č. 5, s. 300-303.
- (54) Analgetika, spazmolytika a antimigrenika v těhotenství. *Farmakoterapeutické informace: Měsíčník pro lékaře a farmaceuty*. Praha, 2013, č. 11.
- (55) Jak posuzovat riziko farmakoterapie v těhotenství. *Farmakoterapeutické informace: Měsíčník pro lékaře a farmaceuty*. Praha, 2008, č. 11.
- (56) BINDER, Tomáš. Farmakoterapie v graviditě. *Interní medicína pro praxi*. Konice: Solen, 2006, č. 10, s. 447-450.
- (57) SUCHOPÁR, Josef. *Volně prodejné přípravky v praxi lékárníka a lékaře*. 3. vyd. Praha: Edukafarm, 2011, s. 133-168.
- (58) KOUCKÝ, M. "Banální" léky v těhotenství: Farmakoterapie v těhotenství. *Moderní gynekologie a porodnictví*. Praha: Levret, 2004, roč. 13, č. 2, s. 167-173.
- (59) NOVOTNÁ, Hana, Jan BULTAS, Jan ŠVIHOVEC *Pharmindex Kompendium*. Praha: MediMedia Information, 2001.
- (60) DRÁBKOVÁ, Jarmila. Analgetika a analgezie v těhotenství a u kojících matek. *Referátový výběr z anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny*, 2011, roč. 58, č. 1, s. 48-51.
- (61) SCHAEFER, Christof, P PETERS a Richard K MILLER. *Drugs during pregnancy and lactation: treatment options and risk assessment*. 2nd ed. Boston: Elsevier Academic Press, 2007, s. 28-47
- (62) BRIGGS, Gerald G, Roger K FREEMAN a Sumner J YAFFE. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. Tenth edition. Philadelphia: Two Commerce Square, 2011, s. 236-239, 738-742, 1004-1006, 1165-1167.
- (63) HÁJEK, Zdeněk. Farmakoterapie předčasného porodu - tokolytika, kortikosteroidy. *Klinická farmakologie a farmacie*. Olomouc: Univerzita Palackého, 2008, roč. 22, č. 4, s. 142-144.
- (64) RAINSFORD, K, P PETERS a Richard K MILLER. *Nimesulide--actions and uses: treatment options and risk assessment*. 2nd ed. Boston: Birkhäuser, c2005, s. 53-58, 145-161.
- (65) ROZTOČIL, Aleš. *Moderní gynekologie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2011, s. 387-394.
- (66) The Circulation Before Birth (Fetal Circulation). In: *Little Hearts Matter* [online]. 2011 [cit. 2014-03-03]. Dostupné z:<http://www.lhm.org.uk/Info/circulation-before-birth-35.aspx>

- (67) COCEANI, Flavio, Barbara BARAGATTI, Paul CLARKE, Erica BACCHIO, Maria CONTI, Rosalia FERRO, Flavia VENTRIGLIA, Mario DE CURTIS a Yasufumi SAWADA. Mechanisms for Ductus Arteriosus Closure. *Seminars in Perinatology*. 2012, vol. 36, issue 2, s. 92-97.
- (68) BASARAN, A., A. GYIMADU, Ş. GÜÇER, Ö. DEREN, Hitoo NAKANO, Tomoyuki FUJII, Yuji TAKETANI, Hisakazu OHTANI a Yasufumi SAWADA. Cyclooxygenase immunohistochemical staining in the human ductus arteriosus after 24 weeks of gestational age. *Journal of Obstetrics*. 2012, vol. 32, issue 2, s. 120-123.
- (69) KOREN, G. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs During Third Trimester and the Risk of Premature Closure of the Ductus Arteriosus: A Meta-Analysis. *Annals of Pharmacotherapy*. 2006-05-02, vol. 40, issue 5, s. 824-829.
- (70) SHASTRI, Aravind T., Dalia ABDULKARIM, Paul CLARKE, Erica BACCHIO, Maria CONTI, Rosalia FERRO, Flavia VENTRIGLIA, Mario DE CURTIS a Yasufumi SAWADA. Maternal Diclofenac Medication in Pregnancy Causing in Utero Closure of the Fetal Ductus Arteriosus and Hydrops. *Pediatric Cardiology*. 2013, vol. 34, issue 8, s. 1925-1927.
- (71) SHINTAKU, Kyohei, Satoko HORI, Hiroki SATOH, Kiyomi TSUKIMORI, Hitoo NAKANO, Tomoyuki FUJII, Yuji TAKETANI, Hisakazu OHTANI a Yasufumi SAWADA. Prediction and evaluation of fetal toxicity induced by NSAIDs using transplacental kinetic parameters obtained from human placental perfusion studies. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2012, vol. 73, issue 2, s. 248-256.
- (72) GEWILLIG, M., S. C. BROWN, L. DE CATTE, A. DEBEER, B. EYSKENS, V. COSSEY, D. VAN SCHOUBROECK, C. VAN HOLE a R. DEVLIEGER. Premature foetal closure of the arterial duct: clinical presentations and outcome. *European Heart Journal*. 2009-06-14, vol. 30, issue 12, s. 1530-1536.
- (73) TERRIN, Gianluca, Francesca CONTE, Antonella SCIPIONE, Erica BACCHIO, Maria CONTI, Rosalia FERRO, Flavia VENTRIGLIA, Mario DE CURTIS a Yasufumi SAWADA. Efficacy of paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Italian Journal of Pediatrics*. 2014, vol. 40, issue 1, s. 21-.
- (74) PETR, Jaroslav. Analgetika mají vliv na kryptorchismus. *Medical tribune*, 2010, roč. 6, č. 27, s. A7.
- (75) KRISTENSEN, D. M., U. HASS, L. LESNE, G. LOTTRUP, P. R. JACOBSEN, C. DESDOITS-LETHIMONIER, J. BOBERG, J. H. PETERSEN, J. TOPPARI, T. K. JENSEN, S. BRUNAK, N. E. SKAKKEBAEK, C. NELLEMAN, K. M. MAIN, B. JEGOU a H. LEFFERS. Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat: the Generation R Study. *Human Reproduction*. 2010-12-21, vol. 26, issue 1, s. 235-244.

- (76) MAZAUD-GUITTOT, Séverine, Christophe Nicolas NICOLAZ, Christèle DESDOITS-LETHIMONIER, Isabelle COIFFEC, Millissia Ben MAAMAR, Patrick BALAGUER, David M. KRISTENSEN, Cécile CHEVRIER, Vincent LAVOUÉ, Patrice POULAIN, Nathalie DEJUCQ-RAINSFORD a Bernard JÉGOU. Paracetamol, Aspirin, and Indomethacin Induce Endocrine Disturbances in the Human Fetal Testis Capable of Interfering With Testicular Descent. *The Journal of Clinical Endocrinology*. 2013, vol. 98, issue 11, s. E1757-E1767.
- (77) SNIJDER, C. A., A. KORTENKAMP, E. A. P. STEEGERS, V. W. V. JADDOE, A. HOFMAN, U. HASS, A. BURDORF, J. H. PETERSEN, J. TOPPARI, T. K. JENSEN, S. BRUNAK, N. E. SKAKKEBAEK, C. NELLEMAN, K. M. MAIN, B. JEGOU a H. LEFFERS. Intrauterine exposure to mild analgesics during pregnancy and the occurrence of cryptorchidism and hypospadias in the offspring: the Generation R Study. *Human Reproduction*. 2012-03-14, vol. 27, issue 4, s. 1191-1201.
- (78) KRISTENSEN, D. M., L. LESNÉ, V. LE FOL, C. DESDOITS-LETHIMONIER, N. DEJUCQ-RAINSFORD, H. LEFFERS, B. JÉGOU, J. H. PETERSEN, J. TOPPARI, T. K. JENSEN, S. BRUNAK, N. E. SKAKKEBAEK, C. NELLEMAN, K. M. MAIN, B. JEGOU a H. LEFFERS. Paracetamol (acetaminophen), aspirin (acetylsalicylic acid) and indomethacin are anti-androgenic in the rat foetal testis. *International Journal of Andrology*. 2012, vol. 35, issue 3, s. 377-384.
- (79) Cryptorchidism. In: *Biology-forums.com* [online]. 2012 [cit. 2014-03-03]. Dostupné z: http://biology-forums.com/gallery/14755_26_10_12_5_32_05_97201383.jpeg
- (80) SORENSEN, H. J. Association between prenatal exposure to analgesics and risk of schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*. 2004-11-01, vol. 185, issue 5, s. 366-371.
- (81) GUNAWARDANA, Lihini, Stanley ZAMMIT, Glyn LEWIS, David GUNNELL, Chris HOLLIS, Dieter WOLKE a Glynn HARRISON. Examining the association between maternal analgesic use during pregnancy and risk of psychotic symptoms during adolescence. *Schizophrenia Research*. 2011, vol. 126, 1-3, s. 220-225.
- (82) MUNTAU, Ania. *Pediatric*. 1. české vyd. Praha: Grada, 2009, s. 263-265.
- (83) ALEXANDER FE, Patheal SL, Biondi A et al. Transplacental chemical exposure and risk of infant leukemia with MLL gene fusion. *Cancer Research* 2001, vol. 61, issue 6, s. 2542-2546.
- (84) ZANROSSO, C. W., M. EMERENCIANO, B. A. d. A. GONCALVES, A. FARO, S. KOIFMAN a M. S. POMBO-DE-OLIVEIRA. N -Acetyltransferase 2 Polymorphisms and Susceptibility to Infant Leukemia with Maternal Exposure to Dipyrone during Pregnancy. *Cancer Epidemiology Biomarkers*. 2010-12-13, vol. 19, issue 12, s. 3037-3043.

- (85) OGNJANOVIC, S, C BLAIR, L G SPECTOR, L L ROBISON, M ROESLER a J A ROSS. Analgesic use during pregnancy and risk of infant leukaemia: A Children's Oncology Group study. *British Journal of Cancer*. 2010-12-14, vol. 104, issue 3, s. 532-536.
- (86) NOVÁK, Jiří. Paracetamol a vznik astmatu a alergie. *Medical tribune*, 2011, roč. 7, č. 26, s. A6-A7.
- (87) SHAHEEN, S. O., R. B. NEWSON, A. J. HENDERSON, J. E. HEADLEY, F. D. STRATTON, R. W. JONES, D. P. STRACHAN, F. P. PERERA a R. G. BARR. Prenatal paracetamol exposure and risk of asthma and elevated immunoglobulin E in childhood: A Children's Oncology Group study. *Clinical & Experimental Allergy*. 2005, vol. 35, issue 1, s. 18-25.
- (88) SHAHEEN, Seif O., Roger B. NEWSON, Susan M. RING, Matthew J. ROSE-ZERILLI, John W. HOLLOWAY a A. John HENDERSON. Prenatal and infant acetaminophen exposure, antioxidant gene polymorphisms, and childhood asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010, vol. 126, issue 6, s. 1141-1148.e7.
- (89) PERZANOWSKI, M. S., R. L. MILLER, D. TANG, D. ALI, R. S. GARFINKEL, G. L. CHEW, I. F. GOLDSTEIN, F. P. PERERA a R. G. BARR. Prenatal acetaminophen exposure and risk of wheeze at age 5 years in an urban low-income cohort: A Children's Oncology Group study. *Thorax*. 2010-02-10, vol. 65, issue 2, s. 118-123.
- (90) SHAHEEN, S. O., R. B. NEWSON, G. D. SMITH a A. J. HENDERSON. Prenatal paracetamol exposure and asthma: further evidence against confounding. *International Journal of Epidemiology*. 2010-05-28, vol. 39, issue 3, s. 790-794.
- (91) KÄLLÉN, Bengt, Orvar FINNSTRÖM, Karl-Gösta NYGREN, Petra OTTERBLAD OLAUSSON, R. S. GARFINKEL, G. L. CHEW, I. F. GOLDSTEIN, F. P. PERERA a R. G. BARR. Maternal drug use during pregnancy and asthma risk among children: A Children's Oncology Group study. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2013, vol. 24, issue 1, s. 28-32.
- (92) BROUSSARD, Cheryl S., Sonja A. RASMUSSEN, Jennita REEFHUIS, Jan M. FRIEDMAN, Michael W. JANN, Tiffany RIEHLE-COLARUSSO a Margaret A. HONEIN. Maternal treatment with opioid analgesics and risk for birth defects. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011, vol. 204, issue 4, s. 314.e1-314.e11.
- (93) YAZDY, Mahsa M., Allen A. MITCHELL, Sarah C. TINKER, Samantha E. PARKER a Martha M. WERLER. Periconceptional Use of Opioids and the Risk of Neural Tube Defects. *Obstetrics*. 2013, vol. 122, issue 4, s. 838-844.
- (94) An illustration of an infant with Spina Bifida. In: *Wikipedia, the free encyclopedia* [online]. 2012 [cit. 2014-03-03]. Dostupné z: <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/7/7e/Spina-bifida.jpg/230px-Spina-bifida.jpg>